

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA



**CAPACIDAD PREVENTIVA DE LA TERAPIA
FOTODINÁMICA FRENTE A LA APARICIÓN
DE LESIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR
LA EXPOSICIÓN A LUZ ULTRAVIOLETA**

Tesis Doctoral

Alicia Zamarrón Moreno

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA



**CAPACIDAD PREVENTIVA DE LA TERAPIA
FOTODINÁMICA FRENTE A LA APARICIÓN
DE LESIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR
LA EXPOSICIÓN A LUZ ULTRAVIOLETA**

Memoria presentada por **Alicia Zamarrón Moreno**
para optar al grado de Doctora en Ciencias Biológicas

Madrid, 2012

VºBº de los Directores de Tesis

Dra. Ángeles Juarranz de la Fuente

Dr. Francisco Sanz Rodríguez

5-FU	5-fluorouracilo
6-4 PP	Fotoproducto de pirimidina (6-4) pirimidona (<i>Pyrimidine-6,4-Pyrimidone photoproducts</i>)
8-oxoG	8-hidroxiguanina (<i>8-oxoGuanina</i>)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ALA	Ácido 5-aminolevulínico (<i>5-Aminolevulinic Acid</i>)
ALA-D	ALA deshidratasa (<i>5-Aminolevulinic Acid Dehydratase</i>)
ALA-S	ALA sintetasa (<i>5-Aminolevulinic Acid Synthase</i>)
CBC	Carcinoma basocelular
CCE	Carcinoma de células escamosas
CCEI	Carcinoma de células escamosas invasivo
CCESr	Carcinoma de células escamosas sarcomatoso
CCNM	Cáncer cutáneo no melanoma
CDK	Quinasa dependiente de ciclina (<i>Cyclin-Dependent Kinase</i>)
CDKI	Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor</i>)
CPD	Dímeros de pirimidina tipo ciclobutano (<i>Cyclobutane Pyrimidine Dimer</i>)
CTCL	Linfoma cutáneo de células T (<i>Cutaneous T-Cell Lymphoma</i>)
DHP	Derivado hematoporfirínico
DMBA	Dimetilbenzoantraceno
EB	Enfermedad de Bowen
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (<i>Epidermal Growth Factor</i>)
ERK	Quinasa regulada externamente (<i>Extracellular signal-Regulated Kinase</i>)
FC	Ferroquelatasa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos (<i>Fibroblast Growth Factor</i>)
FS	Fotosensibilizador
HP	Hematoporfirina (<i>Hematoporphyrin</i>)
IL-1	Interleuquina 1 (<i>Interleukin 1</i>)
IL-6	Interleuquina 6 (<i>Interleukin 6</i>)
IPL	Luz intensa pulsada (<i>Intense Pulsed Light</i>)
JNK	Quinasa c-Jun N-terminal (<i>c-Jun N-terminus Kinase</i>)
LED	Diodo de emisión de luz (<i>Light Emitting Diode</i>)
MAL	Metil-δ-aminolevulinato (<i>Methyl-δ-aminolevulinate</i>)
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógeno (<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>)
MMS	Cirugía micrográfica de Mohs (<i>Mohs Micrographic Surgery</i>)
FPM	Factor Promotor de la Mitosis
NER	Reparación por escisión de nucleóticos (<i>Nucleotide Excision Repair</i>)

PBG	Porfobilinógeno (<i>PorphoBilinoGen</i>)
PBGD	Porfobilinógeno desaminasa (<i>PorphoBilinoGen Deaminase</i>)
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)
PpIX	Protoporfirina IX (<i>Protoporphyrin IX</i>)
pRB	Proteína del retinoblastoma
QA	Queratosis actínica
ROS	Especies reactivas de oxígeno (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
SCBCN	Síndrome del carcinoma basocelular nevoide o de Gorlin-Goltz
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TFD	Terapia fotodinámica
TPA	12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato
UV	Ultravioleta
UVA	Radiación ultravioleta A
UVB	Radiación ultravioleta B
UVC	Radiación ultravioleta C
XP	Xeroderma pigmentoso

RESUMEN	I
A. INTRODUCCIÓN	1
A.1. La piel	1
A.2. Cáncer cutáneo no melanoma	3
A.2.1. Tipos de cáncer cutáneo no melanoma	3
A.2.2. Etiología del cáncer cutáneo no melanoma	6
A.2.2.1. Factores internos	6
A.2.2.2. Factores ambientales o externos	8
A.2.3. Alteraciones moleculares asociadas al cáncer cutáneo no melanoma	12
A.2.3.1. p53	14
A.2.3.2. Ciclinas	16
A.2.3.3. Otros genes implicados en la carcinogénesis cutánea	22
A.2.4. Tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma	25
A.3. La Terapia Fotodinámica	26
A.3.1. Mecanismo de acción fotodinámico	27
A.3.2. Mecanismos de daño mediados por la Terapia Fotodinámica	29
A.3.3. Los fotosensibilizadores	30
A.3.4. Aplicación clínica de la Terapia Fotodinámica en dermatología	37
A.3.5. Potencial preventivo de la Terapia Fotodinámica en cáncer cutáneo no melanoma inducido por luz UV	40
B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
C. MATERIALES Y MÉTODOS	46
C.1. Compuesto fotosensibilizador	46
C.2. Modelo animal y diseño de los tratamientos experimentales	46

C.2.1. Modelo SKH-1 <i>hairless</i>	46
C.2.2. Distribución de los animales y tratamientos experimentales	47
C.3. Exposición a luz UV	49
C.4. Determinación <i>in vivo</i> de la producción de PpIX	50
C.5. Aplicación de la Terapia Fotodinámica	50
C.6. Evaluación clínica de los cambios cutáneos	52
C.7. Procesamiento histológico, tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica	52
C.7.1. Tinción con hematoxilina-eosina	53
C.7.2. Inmunohistoquímica	53
A.7.2.1. Procedimiento	53
A.7.2.2. Valoración de las preparaciones histológicas	54
C.8. Extracción de proteínas y análisis de la expresión por Western blot	55
C.9. Anticuerpos	56
C.10. Extracción de ARN y análisis de expresión por microarrays	57
C.11. Análisis estadístico	58
 D. RESULTADOS	 61
 D.1. Producción de PpIX en la epidermis	 61
D.2. Evolución de las lesiones inducidas por la luz UV	62
D.2.1. Análisis del proceso de aparición de lesiones	62
D.2.2. Análisis del aspecto clínico de las lesiones	65
D.2.3. Análisis del tamaño de las lesiones desarrolladas	69
D.3. Estudio histológico de la piel	74
D.4. Análisis de expresión por <i>microarrays</i> de ARN	79
D.5. Análisis de la expresión de proteínas	84
D.5.1. Estudio inmunohistoquímico de la expresión de marcadores	84
D.5.1.2. Evaluación del índice de proliferación celular: PCNA	84

D.5.1.3. Evaluación de la expresión de ciclina D1	90
D.5.1.4. Evaluación de la expresión de p53	96
D.5.2. Estudio de la expresión de marcadores mediante Western blot	101
D.5.1.2. Evaluación de la expresión de las ciclinas E1 y B1	101
D.5.1.2. Evaluación de la expresión de ERK1/2 y fosfo-ERK1/2	103
 E. DISCUSIÓN	 106
 F. CONCLUSIONES	 124
 G. BIBLIOGRAFÍA	 127

RESUMEN

La forma de cáncer más frecuente en la población caucásica es el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), cuyo desarrollo está asociado a la exposición prolongada a la luz solar, siendo la radiación ultravioleta (UV) el principal agente etiológico implicado. La creciente incidencia de este tipo de cáncer lo ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública y, por tanto, ha adquirido especial relevancia la búsqueda de tratamientos que resulten efectivos frente a este tipo de lesiones cutáneas. En este sentido, una opción terapéutica prometedora es la Terapia Fotodinámica (TFD). Se trata de una modalidad de tratamiento no invasiva relativamente nueva, basada en la destrucción selectiva de células tumorales mediante el efecto combinado de tres elementos: fotosensibilizador (FS), luz y oxígeno. Este tipo de terapia está indicada para el tratamiento la variante de CCNM más común a nivel mundial, el carcinoma basocelular (CBC). Asimismo, su aplicación es efectiva frente a la queratosis actínica o queratosis solar (QA), una lesión precancerosa con capacidad para progresar a carcinoma de células escamosas (CCE), el tipo de CCNM más agresivo.

En los últimos años, la evaluación del potencial de la TFD como tratamiento preventivo frente a este tipo de cáncer ha despertado elevado interés. Siguiendo esta misma línea de investigación, en el presente trabajo se ha estudiado dicho efecto preventivo potencial de la TFD en la piel fotoexpuesta, a nivel clínico e histológico y analizando algunos mecanismos moleculares que pudieran estar involucrados. Para ello, se ha llevado a cabo la inducción de tumores cutáneos por exposición crónica a luz UV en el modelo de ratón SKH-1 *hairless* y se ha diseñado un protocolo simplificado de aplicación simultánea de TFD con el precursor de FS Metvix® y luz roja.

A nivel clínico, los resultados obtenidos indicaron que la aplicación de TFD previene y retrasa la aparición de lesiones premalignas (QAs) y malignas (CCEs). Esto se confirmó también en el análisis histológico, que demostró que el tratamiento fotodinámico preserva la arquitectura normal de la epidermis y reduce alteraciones como la hiperplasia o la displasia basal epidérmica, características del proceso de carcinogénesis cutánea.

Los resultados del estudio molecular, el cual se llevó a cabo utilizando técnicas de análisis de expresión a nivel de ARNm (*microarrays*) y a nivel proteico (inmunohistoquímica y Western blot), sugieren que esta terapia ejerce su efecto preventivo actuando sobre procesos de crecimiento y proliferación celular, regulación del ciclo celular y señalización intracelular, todos ellos alterados en procesos de carcinogénesis. Así, en contraposición con lo que sucede en piel irradiada con luz UV que no se somete a tratamiento fotodinámico, la aplicación de la TFD en la piel fotoexpuesta resulta en una disminución de la expresión de PCNA (marcador de proliferación celular). De la misma forma, tras el tratamiento fotodinámico disminuye también la expresión de oncoproteínas, como las ciclinas D1, E1 y B1, y de proteínas supresoras de tumores, como p53. Por último, la TFD atenúa la activación de ERK1 y ERK2, miembros de la cascada ERK, una vía de señalización mediada por MAPKs que se encuentra sobreactivada en numerosos tipos de cáncer.

Todos estos resultados ponen de manifiesto que la TFD es una excelente opción terapéutica para tratar y prevenir el CCNM.

--- A. INTRODUCCIÓN

A.1 La piel

La piel es el órgano con mayor superficie del cuerpo ($1,5 - 2 \text{ m}^2$) y constituye una barrera esencial aislando al organismo del medio externo frente a la agresión de agentes ambientales y xenobióticos (Blanpain y Fuch, 2009). Morfológicamente consta de tres capas fundamentales, la epidermis, la dermis y la hipodermis. Además, posee una serie de apéndices asociados como folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Los procesos de proliferación y diferenciación que determinan la homeostasis de la piel recaen fundamentalmente en la epidermis, la cual está constituida por un epitelio plano estratificado integrado por diferentes poblaciones celulares distribuidas en cuatro estratos principales: el estrato basal o germinativo, el estrato espinoso, el estrato granuloso y el estrato córneo (Fig.1).

Los queratinocitos constituyen la población celular más numerosa. Están presentes en todos los estratos epidérmicos, aunque es en la capa basal donde proliferan y desde donde se desplazan hacia las capas más externas en un proceso constante de renovación. De forma simultánea a este proceso de renovación, los queratinocitos experimentan un proceso de diferenciación que implica cambios morfológicos y moleculares tanto a nivel espacial como temporal. Así, en el estrato basal o germinativo, que se encuentra en contacto con la membrana basal, se aprecia la expresión de queratinas 5 y 14 (K5 y K14, respectivamente). Sin embargo, en los estratos espinoso y granuloso, que muestran una parada de la proliferación celular, la expresión de K5 y K14 disminuye y se sobreexpresan las queratinas 1 y 10 (K1 y K10). Por último, los queratinocitos experimentan un proceso de diferenciación terminal y finalmente mueren por apoptosis pasando a formar el estrato córneo. En la piel de ratón, el recambio completo de la epidermis dura unos 10 a 14 días (Alonso y Fuch, 2003), mientras que en el caso humano comprende unas 4 semanas (Blanpain y Fuchs, 2007).

Además de queratinocitos, en la epidermis también se aprecian otros tipos celulares, como melanocitos, células de Merkel, células de Langerhans y linfocitos.

Subyacente a la epidermis y separada de ésta por la membrana basal se encuentra la dermis, capa de tejido conjuntivo que actúa como sustrato y soporte de la epidermis y que está integrada fundamentalmente por fibras colágenas, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y linfocitos. Por último, encontramos la hipodermis, capa más interna de la piel que actúa como nexo entre la dermis y los órganos subyacentes y

está compuesta principalmente por tejido adiposo que evita la pérdida de calor corporal.

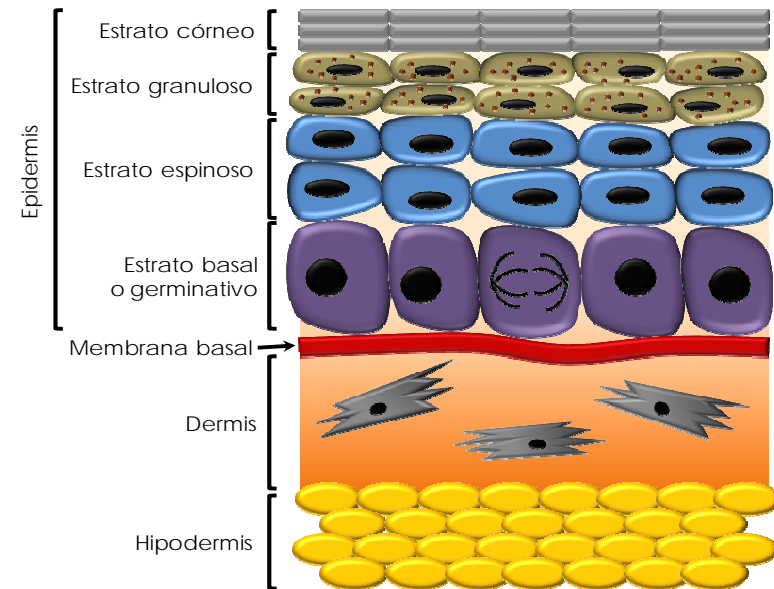


Figura 1 | Estructura de la epidermis. La epidermis, separada de la dermis por la membrana basal, está constituida por cuatro estratos principales (del interior hacia el exterior): basal o germinativo, espinoso, granuloso y córneo. Subyacente a la dermis se encuentra la hipodermis, capa más interna de la piel.

De esta forma, epidermis y dermis conforman una red dinámica de interacciones celulares con capacidad para detectar gran variedad de estímulos, procedentes tanto del medio externo como del entorno cutáneo. Entre los factores ambientales, cabe destacar la radiación ultravioleta (UV) procedente de la luz solar como uno de los principales responsables de trastornos cutáneos, tales como el fotoenvejecimiento, la hipo e hiperpigmentación y el cáncer de piel. La relación entre cáncer cutáneo y luz UV está bien establecida, tal y como ponen de manifiesto numerosos estudios epidemiológicos que apuntan a la exposición prolongada a la luz del sol como causa fundamental de este tipo de cáncer (Bennet, 2008; Kütting y Drexler, 2010).

A.2 Cáncer cutáneo no melanoma

En la actualidad, el cáncer de piel es la forma de cáncer mas prevalente en la población caucásica. Su incidencia a nivel mundial se ha ido incrementando de forma dramática en las últimas cuatro décadas, alcanzando proporciones epidémicas. Alrededor de la tercera parte de todos los tipos de cáncer humanos se desarrollan en la piel y, sólo en EEUU, más de un millón de casos de cáncer cutáneo fueron diagnosticados a lo largo de 2008 (Aceituno-Madera *et al.*, 2010; Andrade *et al.*, 2012; Athar *et al.*, 2000; Diepgen y Mahler, 2002; Glanz *et al.*, 2008; Kütting y Drexler, 2010).

Existen dos tipos de cáncer cutáneo en función de su origen celular. Así, se denomina cáncer cutáneo melanocítico o melanoma al que se desarrolla a partir de melanocitos, localizados en el estrato basal de la epidermis. Por otra parte, si el origen reside en queratinocitos epidérmicos, hablamos de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), grupo en el que se incluyen el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma de células escamosas (CCE), que representan aproximadamente el 95% de los casos de CCNM (Lanssens y Ongenae, 2011).

El cáncer no melanoma es, con diferencia, el tipo de cáncer humano de aparición más frecuente. Según estadísticas proporcionadas por la Sociedad Americana de Cáncer (*American Cancer Society*, ACS), CBCs y CCEs presentan la mayor tasa de incidencia entre todos los tipos de cáncer. En Europa, EEUU, Canadá y Australia esta incidencia ha ido aumentando entre un 3 y un 8% anualmente desde la década de los 60 y, en la actualidad, se originan entre 2 y 3 millones de casos al año a nivel mundial (Andrade *et al.*, 2012; Diepgen y Mahler, 2002; Kütting y Drexler, 2010; Ridky, 2007). En el caso del melanoma la incidencia es mucho menor (2,5% de los tumores malignos), aunque también ha experimentado un incremento a nivel mundial en las últimas décadas. Asimismo, la tasa de mortalidad asociada a este tipo de cáncer es superior a la de CBCs y CCEs, debido a su mayor capacidad de metástasis, siendo responsable de 1-2% de las muertes por cáncer en la población (Dlugosz *et al.*, 2002; Ridky, 2007).

A.2.1. Tipos de cáncer cutáneo no melanoma

El **CBC** es el tipo de CCNM con mayor incidencia en la población caucásica. En los EEUU, representa aproximadamente el 75% de todos los casos de CCNM diagnosticados. Se trata de tumores de crecimiento lento que aparecen en zonas

fotoexpuestas y rara vez metastatizan, aunque sí pueden comportarse de forma destructiva a nivel de tejido local (Andrade *et al.*, 2012; Dlugosz *et al.*, 2002; Ridky, 2007). Su tasa de recurrencia, además, es elevada, estimándose que aproximadamente un 40% de los pacientes con este tipo de tumores desarrollarán una o más lesiones similares en los 10 años posteriores al primer diagnóstico. El origen de los CBCs es objeto de debate; mientras ciertos grupos sostienen que se trata de un origen superficial y multicéntrico a partir de la epidermis interfolicular, otros indican que procede de la región del *bulge* del folículo piloso (Seykora y Cotsarelis, 2011; Youseff *et al.*, 2010).

De los tipos de neoplasias cutáneas no melanocíticas, el **CCE** es la segunda más incidente, representando el 20% de todas las diagnosticadas. A pesar de esta frecuencia, relativamente baja, se trata de la lesión más agresiva y con mayor capacidad de metástasis, por lo que es responsable de la mayoría de las muertes asociadas al CCNM. En los EEUU se diagnostican anualmente alrededor de 200.000 casos de CCE, incidencia que continúa en aumento (Dlugosz *et al.*, 2002). Aunque su origen es discutido, este tipo de tumores epiteliales parece iniciarse en los queratinocitos del estrato espinoso de la epidermis (Lapouge *et al.*, 2011; Yanofsky *et al.*, 2010).

En base a sus características histopatológicas, se diferencian varios subtipos de CCE con diferente comportamiento clínico, que pueden ser clasificados principalmente en dos categorías de acuerdo al *American Joint Committee of Cancer* (AJCC): i) lesiones precursoras de CCEs, ii) lesiones surgidas de la progresión invasiva de las anteriores. Dentro del primer grupo se incluyen la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB). Ambas pueden desarrollar un potencial de malignización suficiente como para progresar a CCE invasivo (CCEI) o a CCE sarcomatoso o fusiforme (CCESr), subtipos principales de la segunda categoría (Buethe *et al.*, 2011).

La **QA** o queratosis solar, considerada como precursora de la formación del CCE, es la lesión premaligna más común. Su aparición es el resultado del daño por luz UV procedente del sol, por lo que la cara, el cuello, el dorso de las manos, las extremidades inferiores, el cuero cabelludo y otras zonas habitualmente expuestas a la luz solar son sus localizaciones más frecuentes. En ocasiones pueden aparecer múltiples QAs en esas regiones y formar zonas o áreas de malignidad, fenómeno acuñado con el término de “campo de cancerización” (Slaughter *et al.*, 1953). En general, son más propensos a desarrollar QAs aquellos individuos con fototipos claros

de piel, más susceptibles a la quemadura solar. Asimismo, la mayoría de casos se registran en individuos de mediana edad o ancianos, con una incidencia estimada del 60% en pacientes de más de 40 años (Buethe *et al.*, 2011; Diepgen y Mahler, 2002; Dlugosz *et al.*, 2002).

Clínicamente, las QAs se manifiestan como lesiones epidérmicas de pequeño tamaño (entre 1 y 2,5 cm de diámetro), en forma de placa con base eritematosa y rodeadas por tejido que exhibe signos de daño solar, como pigmentación desigual o telangiectasias. Están asociadas a agregados de queratinocitos atípicos localizados de forma predominante en el estrato basal, alteración conocida como displasia basal. La capa córnea de la epidermis puede presentar hiperqueratosis (engrosamiento) y paraqueratosis (persistencia de los núcleos de los queratinocitos). Asimismo, en la dermis se puede apreciar elastosis actínica y presencia de infiltrado linfoide.

Se estima que, en los próximos años, entre un 5 y un 20% de las QAs se transformarán en CCEs (Kalisiak y Rao, 2007; McIntyre *et al.*, 2007). A pesar de esto, hasta el momento no existen unos parámetros definidos para poder realizar una predicción más exacta del comportamiento a seguir por las QAs, las cuales pueden revertir espontáneamente, persistir sin cambios o progresar a CCE (Buethe *et al.*, 2011).

La **EB o CCE *in situ***, descrita por Bowen en 1912 (*"Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation"*), se clasifica también como lesión premaligna precursora del CCE y algunos autores la definen como un estadio temprano del CCE o la variante intraepidérmica del mismo (Buethe *et al.*, 2011; Yanofsky *et al.*, 2010). Al igual que en el caso de la QA, la EB se localiza en zonas habitualmente fotoexpuestas. En cuanto al potencial de malignización, aproximadamente un 3% de los casos de EB progresan y dan lugar a la formación de un CCE invasivo.

Aproximadamente el 97% de los **CCEIs** (a los que normalmente se hace referencia como CCE convencionales) están relacionados con la aparición previa de una QA, por lo que se piensa que ambas lesiones pueden considerarse como diferentes puntos en el desarrollo del mismo tipo de dermatosis. El CCEI exhibe un comportamiento más agresivo debido a su capacidad para metastatizar a través del torrente sanguíneo. Aproximadamente un 7,4% de los CCEIs experimentan metástasis (Buethe *et al.*, 2011).

Una variante poco frecuente de CCE es el **CCESr**, descrito por Martin y Stewart en 1935 (*"Spindle cell epidermoid carcinoma"*). Este tipo de lesión aparece en

áreas sometidas a altos niveles de exposición solar. En general, muestra un comportamiento más agresivo que el CCEI, y su histopatología se caracteriza por la presencia de queratinocitos atípicos fusiformes capaces de invadir la dermis de forma individual (Buethé *et al.*, 2011; Kato *et al.*, 2010; Yanofsky *et al.*, 2010).

A.2.2. Etiología del cáncer cutáneo no melanoma

El origen del CCNM es multifactorial y depende tanto de factores externos o ambientales como de factores internos, inherentes al propio organismo. La creciente incidencia de lesiones no melanocíticas es probablemente debida a una combinación del incremento de la exposición al sol y la pérdida progresiva de la capa de ozono, añadidos al aumento de la esperanza de vida y modificaciones en el estilo de vida (Andrade *et al.*, 2012; Diepgen y Mahler, 2002).

A.2.2.1. Factores internos

La **inmunosupresión** constituye un factor de riesgo para diversos tipos de neoplasias cutáneas. En este sentido, se ha observado que los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen un mayor riesgo de desarrollar CCNM que individuos normales, fundamentalmente en el caso del CCE (Oberyszyn, 2008). De la misma manera, en pacientes con inmunodeficiencia adquirida a través de tratamientos médicos inmunosupresores, como es el caso de los pacientes receptores de trasplantes de órganos, el CCNM es con diferencia el cáncer post-trasplante más frecuente. Se estima que más del 90% de todos los tipos de cáncer padecidos por pacientes órgano-transplantados corresponden a CCNM inducido por luz UV y, en comparación con un individuo normal, la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar CCNM es entre 65 y 250 veces mayor. A diferencia también de lo que sucede en la población normal, este tipo de lesiones son, en estos pacientes, más agresivas y con mayor capacidad de metástasis, por lo que se asocian a tasas sustanciales de morbilidad y mortalidad (Athar *et al.*, 2011; Hofbauer *et al.*, 2010; Oberyszyn, 2008).

Numerosos estudios epidemiológicos confirman que la **respuesta inflamatoria** desencadenada tras una exposición intensa a la luz solar juega también un papel fundamental en la formación de CCNM. Esta respuesta se caracteriza inicialmente por el aumento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, sucesos que dan lugar a la

aparición de edema y eritema cutáneos. Asimismo, también tiene lugar la posterior infiltración de neutrófilos en la dermis y la producción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS). En eventos tempranos del proceso de formación de la lesión, los neutrófilos infiltrantes mencionados, entre otras células inflamatorias, tienen capacidad para actuar como promotores tumorales, induciendo daño al ADN mediante la formación de ROS y la generación de compuestos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas. Se ha descrito que estas últimas contribuyen al daño asociado a la respuesta inflamatoria inducida por UV en la piel (Müller-Decker, 2011; Oberyszyn, 2008).

Determinados **síndromes genéticos** se encuentran asimismo estrechamente relacionados con una mayor susceptibilidad a desarrollar CCNM ([Tabla 1](#)). Entre los más relevantes, se encuentra el *síndrome de Li Fraumeni*, una enfermedad hereditaria autosómica dominante originada por mutaciones en el gen p53 y que, por lo tanto, afecta a la regulación del ciclo celular y al mecanismo de muerte celular programada o apoptosis. Los individuos con dicho síndrome tienen un riesgo 25 veces superior al de la población normal de desarrollar diferentes tipos de cáncer, entre los que se encuentra el CCNM (CBC y CCE). Otro síndrome genético es el *xeroderma pigmentoso*. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva originada por mutaciones en genes implicados en procesos de reparación del ADN, concretamente en genes de reparación por escisión de nucleótidos (NER). El resultado de dichas mutaciones se traduce en una fotosensibilidad extrema a la radiación UV y la consecuente propensión de los pacientes a desarrollar tumores cutáneos tanto melanocíticos como no melanocíticos, con una incidencia más de 2000 veces mayor que en individuos normales (Daya-Grosjean y Sarasin, 2005; Orosco *et al.*, 2011). Cabe destacar también el *síndrome del carcinoma basocelular nevoide* (SCBCN) o síndrome de Gorlin-Goltz, una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante que se caracteriza por el desarrollo de múltiples CBCs. Estas lesiones pueden variar en número (desde unos pocos hasta miles) y en tamaño (de 1 a 10 mm de diámetro), raramente metastatizan y su comportamiento e histopatología son idénticos a los de los CBCs espontáneos. El SCBCN está causado por mutaciones en el gen *PTCH1*. Este gen codifica una glicoproteína transmembranosa involucrada en la ruta de señalización de Hedgehog, la cual desempeña un papel importante en numerosos procesos de desarrollo y regulatorios (Jones *et al.*, 2010; Lo Muzio, 2008; Youssef *et al.*, 2010). Otro interesante síndrome es el *síndrome del nevus displásico*, caracterizado por la presencia de mutaciones en p16, un inhibidor de quinasas

dependientes de ciclinas (CDKI). Aunque este síndrome se encuentra principalmente relacionado con el desarrollo de melanomas, también se asocia a una mayor propensión de los pacientes a desarrollar CCEs (Elder, 2010).

Gen	Función	Locus	Tipo de tumor	Síndrome
p53	Reparación de ADN, apoptosis, regulación del ciclo celular	17p13.1	CBC, CCE	Li Fraumeni
XPA, XPB, XPC, XPD, XPF, XPG	Reparación de ADN	3p25, 2q21, 9q22.3, 19q13.3, 16p13.3-13, 13q22	CBC, CCE, melanoma	Xeroderma pigmentoso
PTCH1	Receptor de Sonic Hedgehog	9q22.3	CBC, tricoepitelioma	Síndrome de Gorlin
p16 ^{INK4a}	Inhibidor de ciclina	9p21	CCE, melanoma, tricoepitelioma	Nevus displásico

Tabla 1 | Principales síndromes genéticos relacionados con el desarrollo de CBC y CCE. Se indica el tipo de tumor asociado a cada síndrome, el gen alterado relacionado, su locus y los procesos en los que normalmente interviene.

Otro tipo de factores internos, como la **edad**, el **sexo** o la **pigmentación de la piel**, afectan también a la incidencia de CCNM. Particularmente los casos de CCE, aumentan con la edad (registrándose un mayor número de CCEs en individuos de más de 75 años) y son 3 veces más incidentes en hombres que en mujeres (Diepgen y Mahler, 2002; Oberyshyn, 2008). La pigmentación ejerce una función protectora en la piel, por lo que este tipo de lesiones cutáneas, en contraposición con lo que ocurre en la población blanca, resulta infrecuente en las poblaciones negra, asiática e hispanica, para las que la exposición solar no se considera un factor etiológico (Diepgen y Mahler, 2002; Kütting y Drexler, 2010; Tran *et al.*, 2008).

A.2.2.2. Factores ambientales o externos

Los datos epidemiológicos registrados indican que la **radiación UV** es el principal agente etiológico implicado en el cáncer de piel y, en particular, en el CCNM. La descripción de la radiación UV como carcinógeno humano existe en la literatura médica desde comienzos del siglo XIX. Se trata de uno de los más potentes carcinógenos ambientales, capaz de dañar el ADN, provocar mutaciones e incluso actuar como supresor de la respuesta inmune (Bennet, 2008; Dlugosz *et al.*, 2002; Pfeifer *et al.*, 2005; Tran *et al.*, 2008).

La radiación UV forma parte del espectro de radiación electromagnética y se encuentra en un rango de longitud de onda (200-400 nm) en el que los fotones de luz son altamente energéticos y pueden dar inicio a diversas reacciones fotoquímicas en moléculas biológicas. De acuerdo con la Comisión Internacional de Iluminación (*Commission Internationale de l'Eclairage*, CIE, 1987), la radiación UV se divide en tres regiones o componentes en función de la longitud de onda y de sus efectos biológicos: la región UVA (320-400 nm), la región UVB (290-320 nm) y la región UVC (200-290 nm) (Fig. 2) (Hussein, 2005).

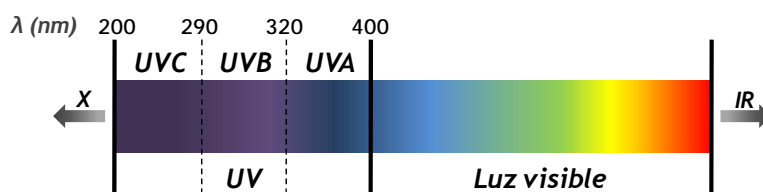


Figura 2 | Espectro electromagnético: luz visible y ultravioleta. La luz visible abarca desde los 400 hasta los 800 nm, a partir de los cuales comienza el espectro infrarrojo. La luz ultravioleta se localiza por debajo de 400 nm.

El espectro de UV que alcanza la superficie terrestre está formado, aproximadamente, por un 95% del componente UVA y un 5% del componente UVB. Esto es así debido a que el ozono estratosférico absorbe por completo la fracción correspondiente al UVC y también la mayor parte de la radiación UVB. Sin embargo, en la actualidad, la capa de ozono sufre una disminución progresiva, lo que provoca que una mayor proporción de radiación UV atraviese el filtro atmosférico. En los últimos 20 años, esta capa ha decrecido aproximadamente un 2% y se estima que la pérdida de un 1% de ozono en la columna atmosférica total supone un incremento de un 2,7% en la incidencia del CCNM (Diepgen y Mahler, 2002).

En términos generales, la radiación que consigue atravesar la capa de ozono, alcanzar la superficie terrestre y penetrar a través de los estratos epidérmicos, interactúa con biomoléculas fotosensibles, denominadas cromóforos. Durante esta interacción, los cromóforos absorben fotones y, consecuentemente, promocionan a un estado energético más elevado. Desde este estado pueden perder la energía reaccionando fotoquímicamente, de forma que la transfieren otras moléculas (Tran *et al.*, 2008). Por este motivo, los efectos globales de la radiación UV dependen, entre otros factores, del espesor de la epidermis y de la concentración y distribución de cromóforos en la misma. Ejemplos de cromóforos presentes en la piel son la melanina,

los carotenos, el ácido urocánico (formado en el estrato córneo de la epidermis por acción del UVB sobre el aminoácido histidina) o el ADN. Este último es el cromóforo más crítico en cuanto a la respuesta biológica a la radiación UV en el rango del UVB (Hussein, 2005).

Los componentes UVA y UVB tienen efectos biológicos distintos. El UVB, de longitud de onda más corta, tiene menos capacidad de penetrancia y no alcanza la dermis. Por el contrario, es más fuertemente absorbido por proteínas y ácidos nucleicos de las células epidérmicas, lo que le confiere un elevado poder mutagénico y lo convierte en la causa principal de las quemaduras de piel y eritemas. Su mutagenicidad se traduce en el daño directo al ADN por formación de dímeros de pirimidina. Principalmente se generan dímeros de pirimidina tipo ciclobutano (CPDs) y fotoproductos de pirimidina (6-4) pirimidona (6-4 PPs) que causan fundamentalmente transiciones de citosina (C) a timina (T), altamente mutagénicas. Estas mutaciones producidas en el ADN de los queratinocitos son absolutamente específicas de la radiación UVB, por lo que se denominan “mutaciones firma”. Se han hallado mutaciones firma en los oncogenes *RAS* y en los genes supresores de tumores *P53* y *PTCH*, pudiendo alcanzar una frecuencia del 50-90% en CCNM (Bennet, 2008; Hussein, 2005; Tran *et al.*, 2008).

El componente UVA, de longitud de onda larga, puede penetrar en la piel hasta la dermis reticular, pero no es apenas absorbido por las proteínas y los ácidos nucleicos. Su genotoxicidad es inducida fundamentalmente por mecanismos indirectos mediados por especies reactivas de oxígeno (ROS), como el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) o los radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$). Éstos son responsables del daño a diversas biomoléculas celulares (ADN, proteínas, lípidos, etc.). La oxidación del ADN por radicales hidroxilo puede dar lugar a la formación de 8-hidroxiguanina (8-oxoG), lo que puede a su vez originar transiciones de guanina (G) a T. De este modo, las ROS contribuyen no sólo a la acumulación de mutaciones, sino también a la inestabilidad cromosómica. Asimismo, este estrés oxidativo da lugar a procesos de fotosensibilización y fotoenvejecimiento prematuro y a la inhibición de algunas funciones inmunológicas (Tran *et al.*, 2008) (Fig. 3)

En definitiva, el potencial carcinogénico de la luz UV reside en la capacidad del UVB y, en menor medida, del UVA de actuar como iniciadores, promotores y co-carcinógenos tumorales a lo largo del proceso de carcinogénesis.

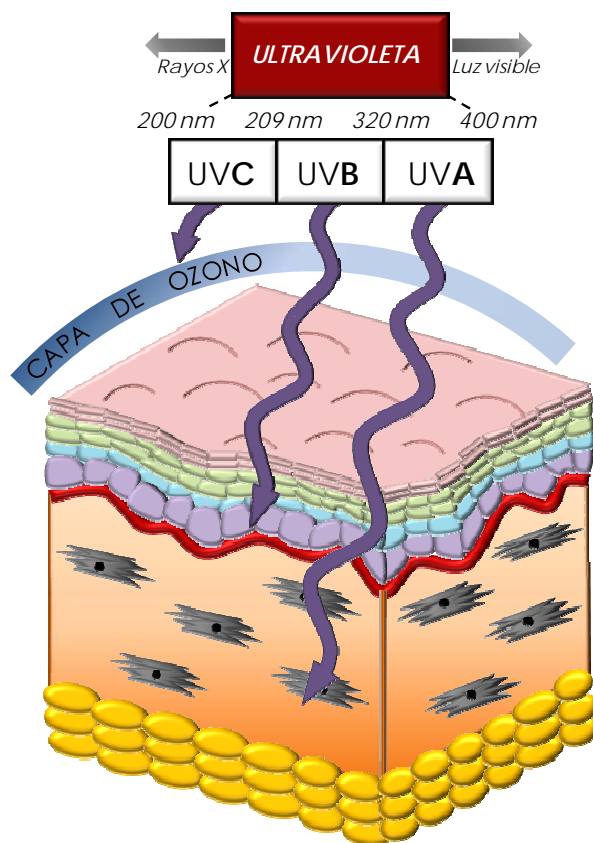


Figura 3 | Componentes del espectro UV que alcanzan la superficie terrestre y su penetración en la piel. La capa de ozono absorbe totalmente el UVC, por lo que únicamente los componentes A y B de dicho espectro alcanzan la superficie terrestre. Aproximadamente un 95% de la radiación UV que llega a la superficie terrestre corresponde al componente A, con elevada capacidad de penetración en la piel. El 5% restante corresponde al componente B, con menor poder de penetración que el UVA pero altamente mutagénico.

Aunque la luz UV es el principal carcinógeno ambiental asociado a CCNM, existen otros factores de riesgo que incrementan la incidencia de este tipo de tumores (Tabla 2). Así, los cambios a nivel cutáneo producidos por las **radiaciones ionizantes** (rayos X, rayos gamma, etc.), han sido científicamente documentados desde 1902 (Ryan, 2012). El uso de este tipo de radiaciones como estrategia terapéutica, como es el caso de la radioterapia contra el cáncer, está ampliamente aceptado. Sin embargo, el daño añadido que producen en la piel las radioterapias aumenta el riesgo a desarrollar CCNM, especialmente lesiones de tipo CCE (Diepgen y Mahler, 2002; Dlugosz *et al.*, 2002; Ryan, 2012).

También ciertos **agentes químicos** utilizados fundamentalmente en el ámbito industrial, como el arsénico o los hidrocarburos policíclicos aromáticos, tienen potencial carcinogénico e inducen riesgo a desarrollar CCEs (Diepgen y Mahler, 2002; Dlugosz *et al.*, 2002).

Agente	Individuo de riesgo	Ruta de exposición	Tipo de tumor
UVA/UVB (luz solar)	Todos	T	QA, EB, CCE, CBC, M
Tabaco	Fumadores	T o S	CCE, CBC
Arsénico	Agricultores, etc.	S y/o T	EB, CCE, CBC
4,4' -bipiridilo	Fabricantes de pesticidas	T	CCE, EB
Bifenilos policlorados (PCBs)	Petroquímicos	T o S	M
Psoralenos (PUVA)	Pacientes de psoriasis	T y S	CCE, CBC, M
Inmunosupresores	Receptores de trasplantes de órganos	S	CCE, CBC
Terapias con rayos X	Infecciones cutáneas	T	CBC

Tabla 2 | Agentes ambientales asociados al desarrollo de cáncer cutáneo. T: tópica; S: sistémica; CCE: carcinoma de células escamosas; CBC: carcinoma basocelular; EB: enfermedad de Bowen; QA: queratosis actínica; M: melanoma (modificado de Dlugosz *et al.*, 2002 y Ryan, 2012).

A.2.3. Alteraciones moleculares asociadas al cáncer cutáneo no melanoma

En líneas generales, el proceso de carcinogénesis consta de múltiples etapas que reflejan las alteraciones genéticas cuyo fruto es la transformación de células humanas normales en otras con alta malignidad, pasando previamente por estados premalignos. Las células sufren cambios genéticos que les confieren ventajas para el crecimiento, llevándolas a la progresiva conversión en células neoplásicas. El proceso de carcinogénesis consta de tres etapas principales: iniciación, promoción y progresión, con cambios celulares y moleculares característicos de cada una de ellas. Los agentes potencialmente cancerígenos pueden actuar como iniciadores y/o como promotores, generándose un proceso multisecuencial.

La evolución se ha estudiado especialmente en el modelo de carcinogénesis química de piel de ratón (Boutwell, 1974; Hennings y Yuspa, 1985). En dicho modelo (Fig. 4), la iniciación se produce como consecuencia de la exposición a un agente químico, el dimetilbenzoantraceno (DMBA), que “inicia” a las células de la epidermis. Durante el proceso, las células sanas sufren lesiones en el ADN que conducen a fallos en los mecanismos de regulación del ciclo celular, en la señalización intercelular y en los mecanismos que desencadenan la muerte celular. De esta manera, la célula portadora de mutaciones puede proliferar y transmitir los daños a las células hijas que,

a su vez, podrán acumular nuevos daños. Las mutaciones convierten a las células expuestas al carcinógeno en transformadas, iniciadas o pre-cancerígenas. La exposición repetida a un promotor tumoral, como es el éster de forbol (TPA), permite la expansión clonal de células transformadas por la inducción de la proliferación y/o inhibición de la apoptosis. Como consecuencia de la acción del promotor, se origina una masa local preneoplásica (de tipo papilomatoso) que requiere la presencia continua de estímulos promotores de tumor para su mantenimiento. Finalmente, en el tercer estadio del desarrollo tumoral, la progresión, tiene lugar la conversión de las lesiones premalignas en tumores con capacidad invasiva y metastásica (carcinomas de diverso grado). No obstante, el desarrollo del cáncer depende también de interacciones entre las células tumorales y las células vecinas normales.

Por su parte, la radiación UV, principal factor etiológico responsable del CCNM, posee la capacidad de actuar como iniciador y como promotor en el proceso carcinogénico (Hanahan y Weinberg, 2000; Hanahan y Weinberg, 2011). Durante la fase inicial, los fotoproductos no reparados pueden ocasionar mutaciones en regiones codificantes de oncogenes y genes supresores de tumores. La exposición crónica a luz UV da lugar a la aparición de un tumor benigno que, eventualmente, puede progresar a carcinoma debido a la acumulación de mutaciones en el ADN. Sin embargo, hasta la fecha, no son muchas las alteraciones moleculares originadas por la luz UV e involucradas en CCNM que estén bien definidas (López-Camarillo *et al.*, 2012; Pfeifer *et al.*, 2005). A continuación se describen algunos de los principales genes que se han descrito implicados en la carcinogénesis cutánea inducida por luz UV.

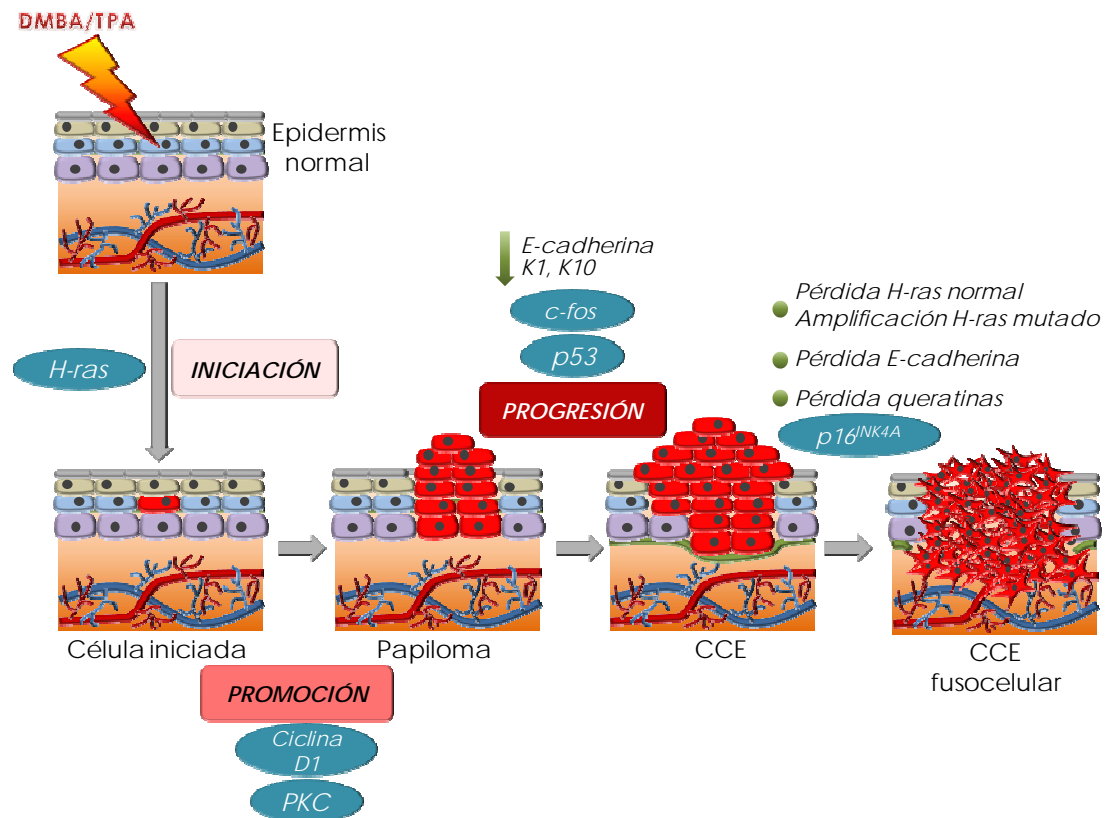


Figura 4 | Modelo de carcinogénesis química secuencial en piel de ratón. La carcinogénesis química en piel de ratón utilizando DMBA como carcinógeno inductor y TPA como carcinógeno promotor, es un proceso en el que pueden distinguirse tres etapas: iniciación, promoción y progresión. Durante la etapa de iniciación, diversas modificaciones genéticas originan una población de "células iniciadas" que, a lo largo la etapa de promoción, dan lugar a la formación de papilomas benignos. En la etapa de progresión, los papilomas se transforman en lesiones de tipo CCE, los cuales pueden continuar su progresión a un estadio más agresivo, los CCEs fusocelulares.

A.2.3.1. P53

La principal modificación descrita ocasionada por la luz UV es la mutación inactivante del gen supresor tumoral *p53*. Este gen desempeña un papel crucial en el control del crecimiento y la proliferación de la célula y en procesos de apoptosis y reparación del ADN, coordinando las respuestas celulares a diferentes tipos de estrés, entre los que se incluye la activación oncogénica, el daño al ADN o el estrés oxidativo. Su producto proteico es un factor de transcripción de 53 kDa que actúa entre las fases G1 y S del ciclo celular. De esta forma, cuando la célula recibe agresiones externas, como la luz UV, la proteína *p53* bloquea dicha transición mediante el control de la transcripción de genes de proteínas reguladoras del ciclo. Esta parada del ciclo celular permite reparar el daño ocurrido en el ADN antes de que suceda la entrada en la fase S, o bien inducir la muerte celular por apoptosis en aquellas células que presentan

excesivo daño en el ADN, lo que evita la propagación de células con mutaciones, potencialmente tumorales. Entre las principales proteínas reguladoras de p53 se encuentran las ubiquitina ligasas, en particular la ubiquitina ligasa E3 conocida como Mdm2. La unión de Mdm2 y p53 genera un sistema de retroalimentación negativa autorregulatorio, a través del cual se logra mantener bajos los niveles de p53 en ausencia de estrés (Moll y Petrenko, 2003). Para ello, Mdm2 puede actuar de forma directa en el núcleo, inhibiendo la actividad transcripcional de p53 mediante unión y enmascaramiento del dominio de activación transcripcional. Por otra parte, Mdm2 puede actuar indirectamente, en el citoplasma, a través de la poliubiquitinización de p53 para su posterior degradación vía proteasoma. Por esta razón, en células sanas, p53 tiene una vida media corta (de aproximadamente 20 min). Sin embargo, cuando se produce daño en el ADN, tiene lugar la disrupción del complejo Mdm2-p53. Esto conlleva el aumento de la vida media de p53, que de esta forma puede ejercer su función de factor transcripcional, promover un aumento de expresión de genes implicados en la reparación del material genético e inhibir así la progresión a través del ciclo celular o la apoptosis si fuera necesario (Fig. 5) (O'Hagan y Ljungman, 2004; Pei *et al.*, 2012; Sullivan *et al.*, 2012).

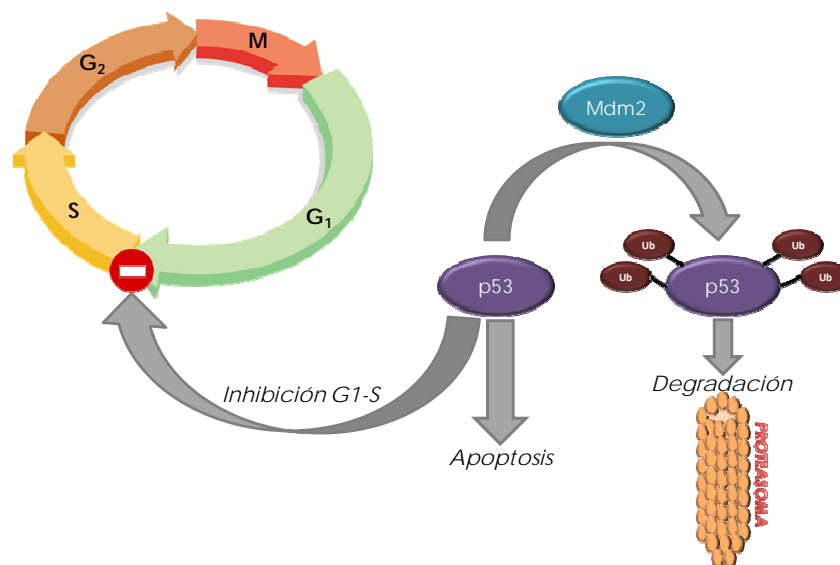


Figura 5 | Mecanismo de control del ciclo celular a través de la interacción de p53 con Mdm2. La actividad reguladora del ciclo celular ejercida por p53 se encuentra, a su vez, indirectamente regulada por la ubiquitina ligasa Mdm2. En células sanas, Mdm2 mantiene bajos los niveles de p53, induciendo su degradación vía proteasoma o inhibiendo directamente su actividad transcripcional. Si se produce daño en el material genético, p53 se disocia de Mdm2 por fosforilación y ejerce su función de control del ciclo celular, inhibiendo la transición G1-S para que el ADN pueda ser reparado.

Se estima que alrededor del 60% de todos los cánceres humanos tienen alterado el gen *p53*. La mayoría de estas mutaciones se han encontrado en el dominio de unión al ADN, situado en la región central del gen. En ausencia de actividad de *p53*, las células pierden este punto de control y pueden continuar la transformación hacia células tumorales (Pei *et al.*, 2012; Sullivan *et al.*, 2012).

La mutación en *p53* está considerada como un evento temprano en el desarrollo de lesiones cutáneas tanto pre-cancerosas como cancerosas, produciéndose mucho antes de la aparición clínica e histológica de la lesión. Diversos estudios constatan que alrededor del 70% de QAs, el 40% de EBs y el 90% de CCEs, presentan *p53* mutado, lo que indica la relevancia de este tipo de alteración en la patogénesis del CCE (Brash *et al.*, 1991; Campbell *et al.*, 1993; Duensing y Duensing, 2005). En condiciones fisiológicas, la presencia de *p53* en la epidermis tiene una vida media muy corta, por lo que no es inmunohistoquímicamente detectable. Sin embargo, diferentes estudios de carcinogénesis inducida por radiación UV en modelos de ratón constatan que, tras la exposición a luz UV, el nivel de expresión de *p53* aumenta en la epidermis, favoreciendo la formación, por apoptosis, de las llamadas “células sunburn” (queratinocitos aislados que presentan un citoplasma eosinófilo y un núcleo picnótico) (Lee *et al.*, 2003; Murphy *et al.*, 2001). Cuando la luz UV ocasiona daño al ADN, la proteína *p53* mutada — afuncional y de vida media más larga— se acumula en el interior de las células, pudiendo ser detectada mediante inmunohistoquímica (Berg y *et al.*, 1996). Así, en lesiones precancerosas (QAs), esta proteína muestra una distribución epidérmica característica, consistente en su presencia confinada a determinados focos o agregados de células que aparecen fuertemente teñidos, y que podrían constituir el origen del CCE (Berg y *et al.*, 1996; Rebel *et al.*, 2001).

Se han descrito miles de mutaciones (mas de 150.000) en diferentes regiones del gen *p53*, pero hay regiones en las que las mutaciones se detectan más frecuentemente, son los denominados *hot spots*. En el caso del CBC, las mutaciones en los codones 177, 196 y 245 son muy frecuentes, en especial en el primero de ellos. En los CCEs, las mutaciones en los codones 278, 196 y 245 parecen ser muy específicas.

A.2.3.2. Ciclinas

Una de las características fundamentales de las células tumorales es su capacidad para proliferar descontroladamente. Entre las alteraciones que contribuyen

a que la célula tumoral adquiriera esta capacidad se encuentran aquéllas que están presentes en genes implicados en la regulación del ciclo celular. La alteración de estos genes permite a la célula evadir los puntos de control o *checkpoints* del ciclo celular, que son los que aseguran que ciertas etapas críticas del ciclo, como la replicación del ADN o la segregación cromosómica, sean llevadas a cabo fielmente. Las células normales permanecen en estado quiescente (G0) hasta que reciben un estímulo mitogénico extracelular que les permite incorporarse al ciclo. Sin embargo, las células tumorales no requieren factores exógenos para la entrada en ciclo, puesto que poseen oncogenes activos capaces de imitar dichas señales exógenas e incluso de capacitar a las propias células para que sinteticen factores de crecimiento, lo que crea una retroalimentación positiva. Además, la célula tumoral también suele presentar mayor número de receptores de membrana, que permiten su continua activación. Por ejemplo, la cascada de SOS/Ras/Raf/MAPK juega un papel fundamental en esta capacidad de auto-activación en ausencia de señales de crecimiento (Hanahan y Weinberg, 2000; Hanahan y Weinberg, 2011).

Existen tres puntos de control en el ciclo celular (**Fig. 6**): el punto G1-S (al final de la fase G1, también conocido como punto de restricción o punto R), en el que se asegura que la célula tenga el tamaño adecuado para duplicar su ADN; el punto G2-M (en la fase G2), en el que se comprueba si la replicación del ADN ha tenido lugar de forma correcta; y el punto M (en la fase M), localizado a nivel de metafase, donde se comprueba que los cromosomas están correctamente alineados en el huso acromático.

Implicadas en la regulación del ciclo, encontramos fundamentalmente tres familias de proteínas: las quinasas dependientes de ciclina (CDKs), las ciclinas (reguladores positivos de las CDKs) y los CDKIs (reguladores negativos de las CDKs). Durante la progresión del ciclo, las ciclinas se unen y activan a las CDKs, formando con ellas complejos heterodiméricos directamente implicados en la progresión de cada una de las fases y en las transiciones entre una fase y la siguiente.

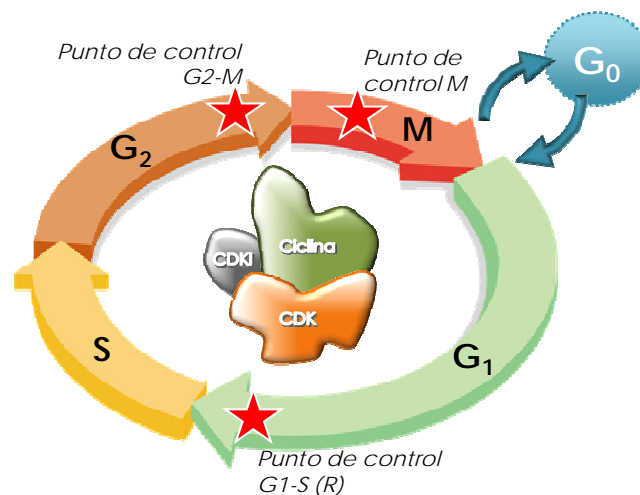


Figura 6 | Puntos de control del ciclo celular y proteínas reguladoras. Existen tres puntos de control que garantizan el correcto funcionamiento del ciclo celular: el punto *G1-S*, que asegura la correcta entrada en fase S; el punto *G2-M*, en el que se comprueba la correcta replicación del ADN; y el punto *M*, que controla la progresión de la mitosis. Estos puntos de control y la progresión de cada una de las fases del ciclo están regulados por tres familias principales de proteínas: las quinasas dependientes de ciclina (CDKs), las ciclinas (reguladores positivos de las CDKs) y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDKIs, reguladores negativos de las CDKs).

La entrada de la célula en fase G₁, la progresión de esta fase y el punto R están regulados principalmente por las ciclinas tipo D y tipo E, que se asocian y activan respectivamente a CDK4/6 y CDK2. En primer lugar, actúan las **ciclinas D** (Fig. 7), de las cuales hay descritas tres isoformas, D1, D2 y D3, siendo la más importante y conocida la D1. En células quiescentes (G₀), los niveles de ciclina D1 son bajos y su vida media es corta. En respuesta a señales mitogénicas procedentes de la matriz extracelular y de factores de crecimiento, se inicia una ruta de transducción de señales que desencadena la activación de la vía MAPK/ERK. Esto estimula la entrada en G₁, la síntesis de ciclina D1, la formación de complejos ciclina D-CDK4/6 y la importación de los mismos desde el citoplasma al núcleo, donde comienzan un proceso de fosforilación inactivante de la proteína supresora de tumores pRb. En células G₀, pRb se encuentra en estado activo (hipofosforilada) y unida al factor de transcripción E2F, interacción a través de la cual pRb ejerce su función de represor transcripcional de determinados factores de crecimiento y moléculas requeridas para el proceso de replicación. Cuando el complejo ciclina D-CDK4/6 fosforila a pRb, esta última se disocia de E2F, permitiendo la transcripción de esos genes necesarios para la replicación del ADN y sirviendo de estímulo para que tenga lugar la progresión hacia la fase S. Entre los genes transcritos tras la inactivación de pRb se encuentran los que

codifican ciclina E y ciclina A. Por tanto, durante la fase G1, aumentan también los niveles de **ciclina E**, que se une a CDK2, formando el complejo activo ciclina E-CDK2. La actividad de este complejo contribuye a promover la transición G1-S, puesto que desencadena una segunda oleada de fosforilación de pRb que da lugar, de forma irreversible, al inicio del programa de expresión génica de la fase de replicación (Fig. 7). Se han descrito dos isoformas de ciclina E, siendo la más conocida la ciclina E1.

Al final de la fase G1, tiene lugar la degradación de ciclina D1, que es marcada por el complejo SCF (Skp1-Culina-caja F), un tipo específico de ubiquitina ligasa E3, y exportada al citoplasma para ser degradada vía proteasoma. Este mismo proceso de degradación sucede en el caso de la ciclina E al inicio de la fase S (Fig. 7) (Akli y Keyomarsi, 2003; Stamatakis *et al.*, 2010).

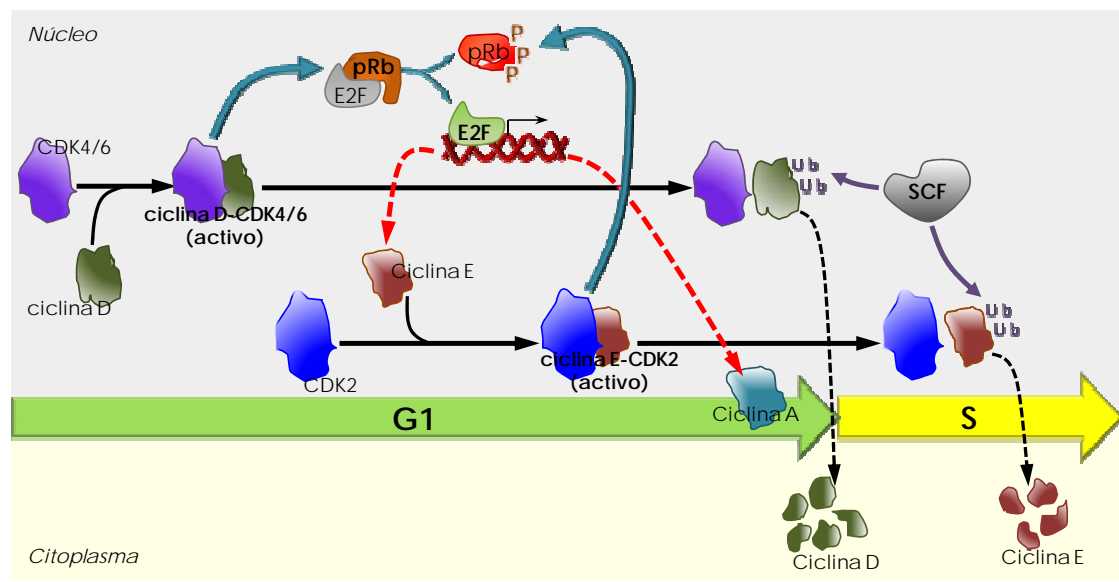


Figura 7 | Localización y patrones de activación de los complejos Cdk-Ciclina durante la fase G1 y la transición G1-S del ciclo celular. Al inicio de la fase G1, ciclina D1, cuya síntesis se incrementa en respuesta a mitógenos, forma un complejo activo con CDK4/6. Este complejo es fundamental para la progresión de la fase G1 y se encarga de iniciar el proceso de fosforilación (inactivación) de pRb, lo que conlleva la activación de la actividad de E2F. De esta forma, tiene lugar la transcripción de genes necesarios para la replicación del ADN, como las ciclinas E y A. El aumento de los niveles de ciclina E durante la fase G1, propicia la formación del complejo activo ciclina E-CDK2, que refuerza la fosforilación de pRb, lo que supone el estímulo definitivo para que se produzca la transición G1-S. Tanto ciclina D1 como ciclina E son degradadas vía proteasoma, previo marcaje por SCF y exportación al citoplasma.

Las ciclinas D1 y E1 son excelentes candidatos a experimentar modificaciones durante las primeras etapas del proceso de carcinogénesis, las cuales estarían dirigidas a evadir el punto de control G1-S, promoviendo así la replicación prematura del ADN, incrementando la inestabilidad genómica y favoreciendo la transformación

oncogénica (Caldon y Musgrove, 2010; Lapenna y Giordano, 2009). En el desarrollo del cáncer cutáneo, la sobreexpresión tanto de ciclina D1 como de ciclina E1 están consideradas como eventos tempranos (Caldon y Musgrove, 2010; Han y He, 2009). En el caso de ciclina D1, este incremento de expresión tiene lugar, aproximadamente, en el 50% de las QAs diagnosticadas (Bito *et al.*, 1995; Freier *et al.*, 2010). La sobreexpresión de ciclina E1 ha sido también se descrita en gran variedad de tumores, entre los que se incluyen CCEs y lesiones escamosas intraepiteliales en el cuello del útero (Arvanitis y Spandidos, 2008).

La regulación de la entrada de la célula en la fase S y la progresión del ciclo a través de las fases G2 y M corre a cargo, fundamentalmente, de las ciclinas tipo A y tipo B, también llamadas ciclinas mitóticas. La ciclina A se asocia y activa a CDK2 y la ciclina B a CDK1 (Fig. 8). Una vez que ciclina E es degradada, es **ciclina A** la que se une a CDK2 y la activa. El complejo ciclina A-CDK2 juega un papel fundamental en la progresión de la célula a través de la fase S. Al igual que sucedía con los complejos ciclina D1-CDK y ciclina E-CDK, inhibe la actividad represora de pRb mediante inducción de su fosforilación. Los niveles de este complejo alcanzan un pico máximo en la transición G2-M, puesto que su actividad también se encuentra implicada en la regulación de diversos eventos relacionados con la entrada en la profase mitótica.

Durante G2, se produce un aumento en la síntesis de **ciclina B**, lo que permite la formación del complejo ciclina B-CDK1, al que también se denomina factor promotor de la mitosis (FPM) (Fig. 8). Este complejo permanece inactivo hasta el final de la fase G2, momento en el cual se activa y actúa como regulador positivo de la entrada de la célula en mitosis (punto de control G2-M). La expresión de ciclina B se ve reprimida en la fase G2 en caso de estrés por daños en el material genético, lo que contribuye al bloqueo de la división celular. Además, la actividad del complejo ciclina B-CDK1 mantiene inactivo (fosforilado) a pRb hasta la finalización del proceso mitótico. Existen tres isoformas de ciclina B: B1 y B2 son citoplasmáticas, mientras que B3 es nuclear.

La degradación de las ciclinas mitóticas (A y B), tiene lugar durante el proceso mitótico. Concretamente, ciclina A es degradada al inicio de la prometafase, mientras que la degradación de ciclina B se produce al comienzo de la anafase. El complejo APC (*Anaphase-Promoting Complex*), que posee actividad ubiquitina ligasa E3, marca a ambas ciclinas, que son exportadas al citoplasma y degradadas vía proteasoma (Fig. 8).

Como sucede con otras ciclinas, la expresión de las ciclinas A y B1 se encuentra también alterada en diferentes tipos de cáncer. La sobreexpresión de ciclina

B1 ha sido descrita en CCEs orales y cutáneos (Athar *et al.*, 2000; Hassan *et al.*, 2002; Li y Yang, 2007). En cuanto a ciclina A, se ha encontrado sobreexpresada en distintos tipos de cáncer, como leucemias linfocíticas y mielocíticas agudas (Dzietczenia *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2011).

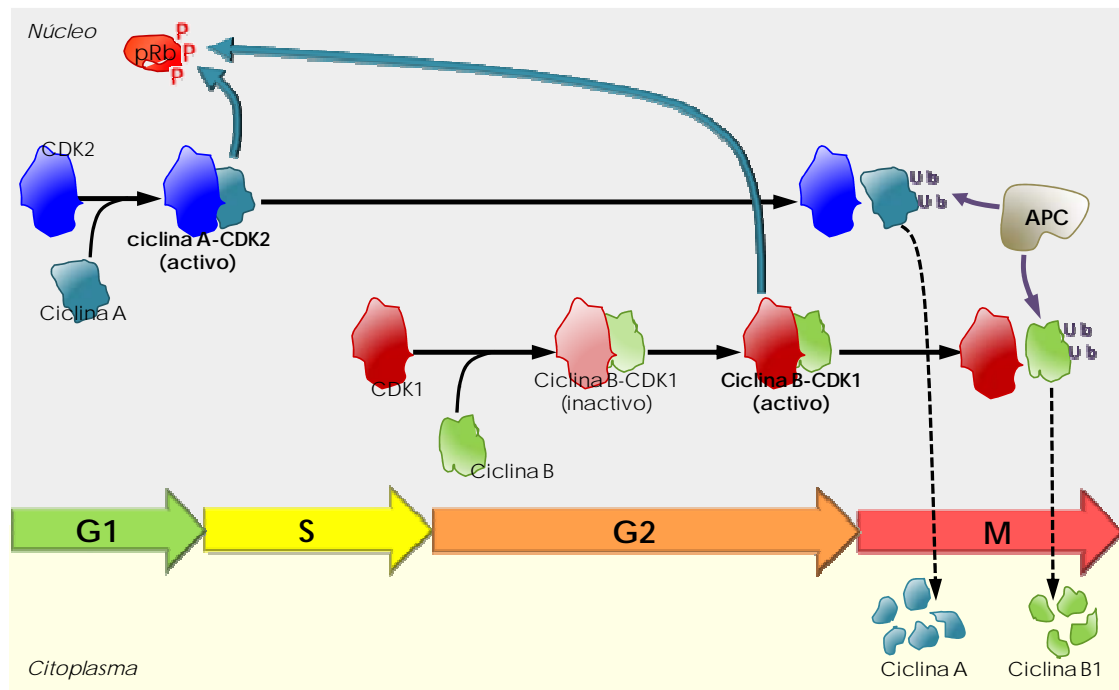


Figura 8 | Localización y patrones de activación de los complejos Cdk-Ciclina durante la transición G2-M del ciclo celular. Las ciclinas B y A regulan las fases S, G2 y la entrada de la célula en mitosis. El complejo ciclina A-CDK2 interviene en la fase de replicación, manteniendo a pRb en estado inactivo, y juega también un papel importante en la transición G2-M. El complejo ciclina B-CDK1, que también se encarga de la fosforilación de pRb, se activa al final de la fase G2 y estimula la transición a la fase M. Ambas ciclinas mitóticas son marcadas por el complejo APC a lo largo de la mitosis para su degradación vía proteasoma en el citoplasma.

Los complejos ciclina-CDK descritos, que controlan las transiciones de una fase del ciclo a la siguiente, están a su vez regulados por los CDKIs. Éstos inhiben la actividad catalítica de dichos complejos con el objetivo de detener el ciclo celular en caso de que las condiciones de la célula no sean las adecuadas para continuar. Si el daño no es reparable, asimismo, pueden disparar procesos de apoptosis. Los genes de las CDKIs, localizados en áreas cromosómicas que se encuentran frecuentemente alteradas en diversos tipos de cáncer humano, pueden clasificarse en dos familias principales: la familia Cip/Kip y la familia INK4. Dentro de la primera familia se encuentra el gen *p21* (también denominado *WAF1* o *CIP1*), capaz de inactivar los complejos ciclina D1-CDK, ciclina E1-CDK y ciclina A-CDK e impedir así la transición de G1-S. En cuanto a la familia INK4, está formada por diversos miembros entre los

que se encuentran *p14*, *p15*, *p16*, *p18* y *p19*. Concretamente, *p16* está considerado un gen supresor de tumores que actúa inhibiendo directamente la fosforilación de pRb. En el caso de *p19*, su producto no se asocia a los complejos ciclina-CDK, sino que interactúa con Mdm2 para permitir la estabilización de p53. Esto conlleva un incremento en la actividad transcripcional tanto de *p53* como de *p21* y la consecuente inducción del bloqueo del ciclo celular o del proceso apoptótico (Kim y Sharpless, 2006; Martínez *et al.*, 2007; Nindl *et al.*, 2004; Starostina y Kipreos., 2012; Stivala *et al.*, 2012).

A.2.3.3. Otros genes implicados en la carcinogénesis cutánea

Entre otras alteraciones moleculares ocasionadas por la exposición a radiación UV, se han descrito modificaciones en la expresión de proteínas implicadas en la señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos, **MAPKs** (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), que desempeñan un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Las quinasas serina-treonina de esta familia, que son activadas por estímulos de diversa naturaleza, median los efectos de determinadas señales extracelulares en un amplio espectro de procesos biológicos. Su activación induce respuestas celulares mediante la activación de múltiples sustratos. En general, la cascada de señalización de las MAPKs está organizada de forma jerárquica en tres niveles (Fig. 9), a través de fosforilaciones y defosforilaciones de las proteínas que sirven de sustrato. Las MAPK situadas en el primero de dichos niveles jerárquicos (MAPKKK) se activan interaccionando con una familia de pequeñas GTPasas y/o con otras quinasas que conectan las estructuras MAPK con los receptores de superficie o estímulos.

Entre los ligandos que activan esta vía se encuentran factores de crecimiento como EGF, PDGF o FGF.

Se han descrito tres cascadas distintas de señalización mediada por MAPKs: la cascada de las proteínas **ERK** (*Extracellular signal-Regulated Kinases*), la cascada de la quinasa **p38** y la cascada de las proteínas **JNK** (*Jun N-terminus Kinases*) (Fig. 9). Cada una de estas cascadas se activa en respuesta a estímulos concretos, en función del contexto celular, y tiene distintas dianas o sustratos.

Las MAPKs de la vía de ERK cuentan con dos quinasas: **ERK1** o p44 y **ERK2** o p42, isoformas con una homología cercana al 80% que son principalmente activadas por un gran número de estímulos intra y extracelulares que incluyen factores de

crecimiento, ligandos de receptores acoplados a proteínas G, citoquinas, etc. Dicha activación tiene lugar a partir de una cascada de fosforilaciones regulada inicialmente por Ras y en la que participan quinasas citoplasmáticas de la familia Raf y la quinasa de especificidad dual MEK. En estado basal, las ERKs se localizan ancladas en el citoplasma mediante su interacción con MEK. Al ser fosforiladas por MEK, se rompe dicha interacción y las ERKs dimerizan y se distribuyen por toda la célula, translocándose también al núcleo, donde inducen la activación de distintas dianas. Se han descrito numerosas proteínas diana de la acción de ERKs, distribuidas en distintos compartimentos celulares. Entre ellas, se incluyen factores de transcripción nucleares, receptores y otras proteínas de membrana, proteínas citoplasmáticas, componentes del citoesqueleto, proteínas mitocondriales, etc. Dependiendo del tipo celular, el estímulo y la duración de la activación, esta cascada se asocia a una variedad de respuestas como la progresión del ciclo celular, proliferación, diferenciación, senescencia, muerte celular, migración, etc.

Así, diversos estudios muestran que esta cascada está estrechamente relacionada con la transición G1-S del ciclo celular y la superación del punto de restricción localizado entre ambas fases. La activación de ERK1/ERK2 es suficiente para estimular los eventos transcripcionales requeridos para que tenga lugar la síntesis de ADN y, además, resulta imprescindible también para inducir la transcripción de ciclina D1 y que ésta pueda acomplejarse con CDK4/6. Por tanto, la inactivación de esta vía de señalización tiene como consecuencia la parada del ciclo celular en la fase G1 (López-Camarillo *et al.*, 2012; Rodríguez *et al.*, 2010; Wortzel y Seger, 2011).

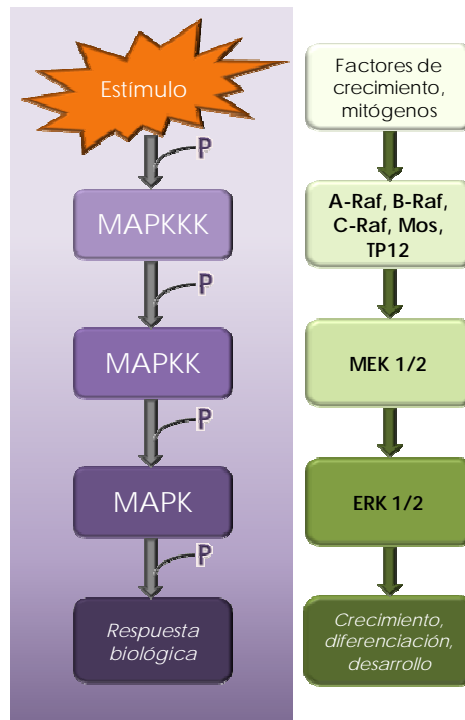


Figura 9 | Vías de señalización mediadas por MAPKs: cascada de ERK. La vía de ERK, mediada por proteínas MAPK, se activa en respuesta a distintos estímulos, tanto intracelulares como extracelulares, generándose cascadas de fosforilaciones que afectan a distintos sustratos y desencadenan respuestas biológicas concretas, relacionadas con crecimiento, diferenciación y desarrollo.

A diferencia de las ERKs, la activación de las vías de p38 y de las JNKs está desencadenada principalmente por situaciones de estrés celular y parece ejercer efectos protectores y pro-apoptóticos. Una de las dianas principales de la cascada de **JNKs** es AP-1, factor de transcripción implicado en la regulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta a estrés y cuya actividad induce un incremento en la expresión de ciclina D1 (Assoian y Klein, 2008). Por su parte, la activación de la vía de p38, en contraposición a ERK1/2, regula negativamente la expresión de ciclina D1. Asimismo, según ponen de manifiesto diversos estudios, la cascada de p38 media la fosforilación y la consiguiente inhibición de la fosfatasa Cdc25, que participa en la activación del FPM. Esto sugiere la implicación de esta vía en el control de la entrada de la célula en mitosis. Según Li y colaboradores, este proceso de activación de p38 e inhibición de Cdc25 son requeridos para que se produzca la parada del ciclo celular en G2 en situaciones de estrés inducido por radiación UV (Li y Yang, 2007; Wortzel y Seger, 2011).

A.2.4. Tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma

Los objetivos fundamentales a los que debe aproximarse un tratamiento para el CCNM consisten en eliminar el tumor alcanzando una tasa de curación alta, preservando lo más posible el tejido sano circundante a la lesión y obteniendo unos resultados cosméticos óptimos. Las opciones de tratamiento para lesiones de tipo CCNM incluyen técnicas invasivas, de tipo quirúrgico, y modalidades no invasivas. La elección de uno u otro tipo de tratamiento depende de la edad y el estado de salud del paciente, y debe adaptarse a las características de la lesión, teniendo en cuenta su localización, tamaño, patrón histológico y nivel de agresividad (Neville *et al.*, 2007).

Las *técnicas invasivas*, basadas en la extirpación quirúrgica, son las más utilizadas. La **escisión convencional**, consistente en la extirpación del tumor y de parte del tejido que lo rodea, es la más común y menos costosa y proporciona tasas de curación superiores al 90% en CBCs y CCEs primarios y poco agresivos. En tumores más agresivos, las mayores tasas de curación se obtienen mediante **cirugía micrográfica de Mohs**, un procedimiento por etapas controlado al microscopio en el que el tumor visible es extirpado y analizado histológicamente para asegurar que el área quede libre de tejido afectado. Otro método invasivo menos utilizado es la **criocirugía** o crioterapia, que en los últimos años ha reportado tasas de curación de un 93% en CBCs y un 96% en CCEs. La criocirugía utiliza la exposición directa a nitrógeno líquido a -196,5°C para dar lugar a la muerte de las células tumorales por congelación. Por último, la extirpación por **curetaje y electrodisecación**, que causa la destrucción del tejido tumoral mediante descargas eléctricas, también se utiliza como técnica invasiva para tratar tumores superficiales.

Los *tratamientos no invasivos* incluyen el uso de radiaciones, agentes quimioterapéuticos y agentes inmunomoduladores. La radioterapia, basada en la aplicación de dosis fraccionadas de **rayos X** sobre el tejido dañado, proporciona altas tasas de curación en CBCs y CCEs primarios. Sin embargo, su uso está limitado debido a sus efectos secundarios, entre los que se destaca el riesgo que implica la capacidad de la radiación ionizante para actuar como inductor tumoral. El **5-fluorouracilo (5-FU)** es el agente quimioterapéutico más utilizado como estrategia terapéutica en CCNM. Aplicado tópicamente en forma de crema, su acción interfiere el proceso de síntesis de ADN de células en división activa, induciendo la muerte del tejido tumoral. No obstante, la escasa penetración de la droga en la dermis limita el uso de esta técnica al tratamiento de CBCs y CCEs superficiales. En cuanto a agentes inmunomoduladores, el uso de **Imiquimod®** tópico (Aldara, Graceway

Pharmaceuticals, Malvern, PA, USA) ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU para el tratamiento de QAs y CBCs superficiales. Esta droga consiste en una imidazoquinolona de nueva síntesis con efectos antiviral y antitumoral indirectos (Neville *et al.*, 2007; Lien y Sondak 2011).

Otra forma de tratamiento no invasivo es la **terapia fotodinámica** (TFD), basada en el efecto combinado de un agente fotosensibilizante, oxígeno y luz. Dicho efecto es capaz de inducir la muerte selectiva del tejido tumoral y preservar el tejido sano circundante obteniendo, además, resultados cosméticos óptimos. La utilización de TFD con fines preventivos frente a ciertos tipos de CCNM es el tema central de la presente tesis, por lo que esta técnica se tratará en profundidad en el siguiente apartado.

A.3 La Terapia Fotodinámica

La TFD es una modalidad terapéutica no invasiva que se emplea principalmente como tratamiento para determinados tipos de cáncer, lesiones precancerosas y ciertas condiciones dermatológicas no oncológicas. Su uso también se extiende al tratamiento de patologías de carácter inflamatorio e infeccioso y lesiones vasculares. Asimismo, también se utiliza en la fotodetección de tumores (Agostinis *et al.*, 2011; Juarranz *et al.*, 2008).

La TFD se basa en la combinación de tres elementos esenciales: un compuesto fotosensibilizador (FS), luz y oxígeno. Cada uno de estos elementos no es tóxico por el mismo, pero su efecto combinado desencadena una reacción fotoquímica que culmina con la producción de ROS y la consiguiente muerte celular. La efectividad de este proceso como tratamiento radica en la acumulación preferencial del FS en células tumorales, lo que lo convierte en un tratamiento con alta especificidad y selectividad (Dolmans *et al.*, 2003; Issa y Manela-Azulay, 2010; Moan y Peng, 2003; Robertson *et al.*, 2009).

Ya en el antiguo Egipto y en las civilizaciones de India y China, la luz era empleada para tratar enfermedades como la psoriasis, el vitíligo, el raquitismo o el cáncer de piel (ver: Agostinis *et al.*, 2011 y Dolmans *et al.*, 2003). Pero es a principios del siglo XX cuando la luz comienza a ser aplicada en combinación con compuestos FSs. En 1900, el médico alemán O. Raab y su profesor H. von Tappeiner, observaron

que el colorante naranja de acridina, en presencia de luz, ejercía un efecto tóxico en el protozoo *Paramecium caudatum*. La luz parecía modificar el comportamiento del naranja de acridina, lo que llevó a acuñar el término de fotosensibilizador para referirse a este colorante. Tras este descubrimiento, en 1903, von Tappeiner y el dermatólogo Jesionek, utilizaron eosina y luz para tratar tumores cutáneos y otras enfermedades, como el lupus vulgar o la sífilis, y comprobaron que la presencia de oxígeno era imprescindible en el proceso. En 1907, von Tappeiner y Joldbauer publicaron el primer libro en el que se describía este fenómeno oxígeno-dependiente, al que se refirieron como “acción fotodinámica”.

En los años 60 se demostró que la hematoporfirina, empleada como compuesto FS, mostraba una elevada localización en tumores. Esto dio lugar a la utilización, también como FS, de una mezcla de porfirinas a la que se denominó derivado hematoporfirínico (DHP), lo que supuso el inicio de la TFD moderna. Gracias a estos estudios también se descubrió la emisión de fluorescencia roja de las porfirinas al ser excitadas con luz azul, lo que ofrecía un método de diagnóstico muy adecuado. Posteriormente, Diamond y Dougherty investigaron las posibilidades de la TFD en el tratamiento de tumores de distinta naturaleza y tejido y, en 1976, comenzaron los primeros ensayos clínicos en humanos. Desde entonces, se han buscado nuevos FSs más eficientes y selectivos y mejores fuentes de luz que hagan de la TFD una terapia eficaz, con pocos efectos secundarios y de fácil aplicación.

A.3.1. Mecanismo de acción fotodinámico

El tratamiento fotodinámico puede dividirse en dos etapas fundamentales (Fig. 10). La primera de ellas consiste en la administración sistémica o tópica del FS sobre la zona dañada, el cual se localiza y acumula de forma selectiva en las células neoplásicas. En la segunda etapa se procede a la irradiación del área tumoral con luz de longitud de onda apropiada, esto es, que coincida con el espectro de absorción del FS. El resultado de esta irradiación es la activación del FS que, por transferencia de energía al oxígeno molecular presente en el tejido, induce la formación de ROS. El estrés oxidativo generado es responsable, en última instancia, del daño citotóxico que conduce a la muerte de las células cancerígenas y en consecuencia a la destrucción del tumor (Agostinis *et al.*, 2011; Dolmans *et al.*, 2003; Issa y Manela-Azulay, 2010; Robertson *et al.*, 2009).

En líneas generales, el FS administrado al inicio del tratamiento fotodinámico, que se encuentra en su estado electrónico fundamental (S_0), al absorber luz se excita y promociona a un estado singlete excitado (S_1). En estado S_1 , de vida corta, el FS es altamente inestable, por lo que emite el exceso de energía en forma de fluorescencia o de calor. Alternativamente puede tener lugar un proceso conocido como cruce intersistema, a través del cual el FS pasa de S_1 a un estado triplete excitado (T_1), más estable y de vida más larga. Desde T_1 , el FS puede regresar a su estado S_0 o transferir su energía a través de dos tipos de reacciones fotoquímicas, de tipo I o de tipo II. Si la reacción es de **tipo I**, el FS en T_1 interacciona con biomoléculas del entorno celular (lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc.), a las que transfiere un protón o un electrón, formando radicales aniónicos o catiónicos, respectivamente. Estos radicales reaccionan con el O_2 para producir ROS, tales como el anión superóxido ($\bullet O_2^-$), el radical hidroxilo ($\bullet OH$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En el caso de la reacción de **tipo II**, el FS en T_1 transfiere su energía directamente al oxígeno molecular (3O_2), generándose oxígeno singlete (1O_2) (Fig. 10).

Ambos tipos de reacciones, tipo I y tipo II, pueden tener lugar de forma simultánea. La ratio entre ambos procesos depende del tipo de FS utilizado, de la concentración de sustrato y de oxígeno presentes, de la afinidad del FS por el sustrato, etc.

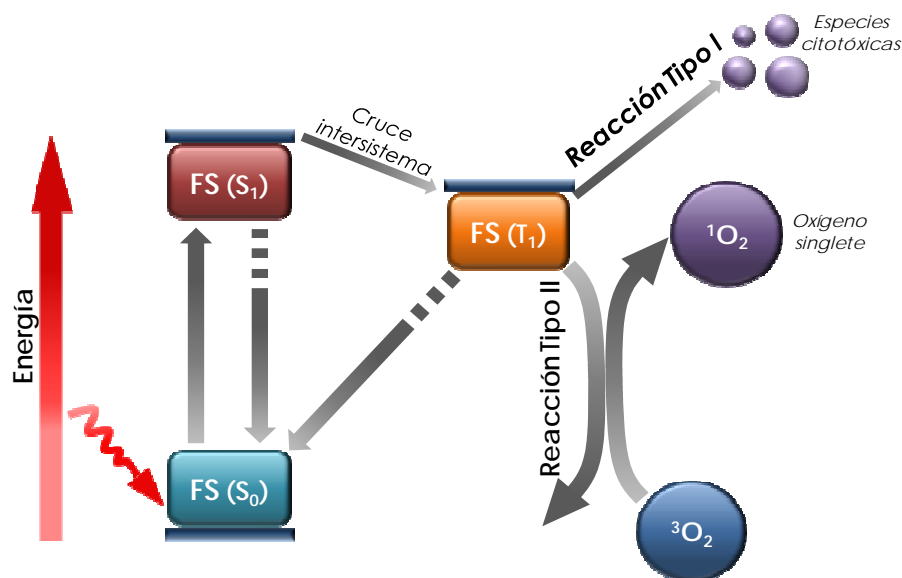


Figura 10 | Mecanismo de acción de la TFD. La TFD requiere la coexistencia de tres elementos: fotosensibilizador (FS), luz y oxígeno. El FS en su estado fundamental (S_0) absorbe luz, pasando a un estado excitado (S_1) seguido por una transición al estado triplete (T_1). La transferencia de energía al O_2 a través de reacciones tipo I y tipo II genera ROS, ocasionando estrés oxidativo y daño celular, que puede ser reparado o conducir a la muerte celular.

Las ROS resultantes de estas reacciones fotoquímicas son capaces de infligir daño a componentes celulares susceptibles, como lípidos de la membrana celular, proteínas o ácidos nucleicos. Por tanto, constituyen los intermediarios causantes de la destrucción del tejido tumoral en la zona iluminada (Agostinis *et al.*, 2011; Dolmans *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2009). Las reacciones tipo II son las que fundamentalmente producen el daño celular durante el desarrollo de la TFD, aunque los mecanismos detallados de la terapia no se conocen.

El papel de efector citotóxico es fundamental en el caso del $^1\text{O}_2$, estado de excitación electrónica más bajo del oxígeno molecular. Una vez producido, el $^1\text{O}_2$ puede difundir desde la zona de origen y avanzar oxidando biomoléculas. Este proceso oxidativo depende de la vida del $^1\text{O}_2$ dentro de la célula, cuya duración ha sido estimada en numerosos estudios. Las últimas aproximaciones establecen una duración comprendida entre los 10 y los 320 ns, lo que restringe su difusión a 10-55 nm desde la zona de producción. Debido a este limitado radio de acción, es imprescindible una concentración de oxígeno en la célula lo suficientemente alta como para asegurar una producción de $^1\text{O}_2$ adecuada.

El daño producido por la TFD, por tanto, está directamente relacionado con la zona en la que se genera el $^1\text{O}_2$ y, en última instancia, con la localización del FS (Hatz *et al.*, 2007; Jiménez-Banzo *et al.*, 2008; Tierney *et al.*, 2009).

A.3.2. Mecanismos de daño mediados por la Terapia Fotodinámica

Existen tres mecanismos fundamentales a través de los cuales la TFD media la destrucción del tejido tumoral. La contribución relativa de cada uno de estos tres mecanismos al daño tumoral depende de factores relacionados con el protocolo de aplicación de la TFD, como el tipo de FS, el tiempo de incubación con el mismo, la dosis y energía totales de luz aplicada, la concentración de oxígeno en el tejido, etc.

En primer lugar, las ROS producidas tras el proceso de fotosensibilización, pueden atacar directamente a las células tumorales, provocando su muerte principalmente por apoptosis, necrosis y/o autofagia. La erradicación del tumor no siempre sucede con la sola intervención de este mecanismo por motivos como la heterogeneidad en la distribución del FS en la lesión o la baja disponibilidad de oxígeno en el tejido tras el proceso de fotosensibilización.

Por otra parte, la TFD puede actuar dañando la vasculatura del tumor, lo que afecta al suplemento de nutrientes y oxígeno que llega al tumor a través de los vasos

sanguíneos. Según estudios pre-clínicos *in vivo*, la vasculatura muestra una respuesta bifásica a este tipo de daño indirecto. Inmediatamente después de aplicar la TFD, se produce vasoconstricción y, transcurridas unas horas, tiene lugar la formación de un trombo (Dolmans *et al.*, 2003).

Por último, la aplicación de TFD puede activar la respuesta inmune e inflamatoria. Numerosos estudios confirman la infiltración post-TFD en el tejido tumoral de linfocitos, leucocitos y macrófagos, lo que estimula al sistema inmune a reconocer y destruir las células tumorales. También ciertas citoquinas, como las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), se sobreexpresan en el tejido tratado (Agostinis *et al.*, 2011; Dolmans *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2009).

A.3.3. Los fotosensibilizadores

Un amplio número de FSs con diferentes efectos fotobiológicos y propiedades fotofísicas y fotoquímicas han sido y siguen siendo probados tanto *in vitro* como *in vivo* para su utilización en TFD. La búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos que puedan actuar como tales se basa en un modelo ideal de FS. Éste reúne una serie de características fundamentales que dirigen al tratamiento fotodinámico hacia un rendimiento óptimo. Así, un buen FS debe reunir, entre otras cosas características:

- a) Ser químicamente puro.
- b) Tener un coeficiente de absorción elevado en la zona roja del espectro (600 y los 800 nm), donde la penetración de la luz es mayor. Además, la luz de longitud de onda superior a los 800 nm no proporciona energía suficiente para excitar al $^3\text{O}_2$ hacia el estado de $^1\text{O}_2$ ni para generar ROS en cantidades óptimas.
- c) Tener un elevado rendimiento cuántico de $^1\text{O}_2$.
- d) Alcanzar la máxima acumulación en el tejido tumoral en un intervalo corto de tiempo tras su administración.
- e) Distribuirse homogéneamente en el tejido diana, de modo que los resultados obtenidos tras la TFD sean similares en toda la zona tratada.
- f) Tener una vida media corta.
- g) No producir efectos citotóxicos en ausencia de luz.
- h) Localizarse y acumularse de forma preferente en las células tumorales.
- i) Ser eliminado rápidamente por el tejido sano para minimizar los efectos fototóxicos secundarios.

La mayoría de FSs estudiados y utilizados en TFD son de tipo porfirínico, con una estructura química característica basada en cuatro anillos pirrólicos conectados por puentes metínicos en una configuración cíclica, y una cadena lateral que suele ser metálica (Fig. 11) (Agostinis *et al.*, 2011; Dolmans *et al.*, 2003; Issa y Manela-Azulay, 2010).

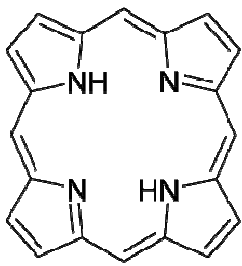


Figura 11 | Anillo tetrapirrólico porfirínico. La estructura química de los FSs de tipo porfirínico se caracteriza por la presencia de un anillo tetrapirrólico.

El primer FS utilizado en TFD fue la hematoporfirina (HP). El tratamiento fotodinámico con este FS, sin embargo, resultaba altamente fototóxico, puesto que eran necesarias elevadas dosis de FS y luz para conseguir una acumulación óptima de fluorescencia en el tumor. Esto condujo al desarrollo de un nuevo compuesto, el DHP, sintetizado en 1955 por S. Schwartz a partir de la purificación parcial de la HP. El tratamiento fotodinámico con DHP sistémico y luz roja fue capaz de retrasar el crecimiento de gliomas implantados en ratas (Diamond *et al.*, 1972) y de suprimir por completo el crecimiento de tumores mamarios y de vejiga en ratones (Dougherty *et al.*, 1975; Kelly *et al.*, 1975). Además, en un estudio llevado a cabo en tumores cutáneos, se registró una respuesta completa al tratamiento en casi el 90% de los casos (Dougherty *et al.*, 1978).

La FDA norteamericana (*Food and Drug Administration*) aprobó en 1993 el primer FS para uso clínico, el porfímero sódico, precisamente una forma más purificada del DHP. Este compuesto, comercialmente conocido como Photofrin® (QLT PhotoTherapeutics, Vancouver, Canadá), consiste en una mezcla de oligómeros grandes de porfirina y fue aprobado inicialmente para el tratamiento de cáncer de vejiga, aunque sus aplicaciones clínicas reguladas fueron ampliándose. Sin embargo, a pesar de que hasta la fecha continúe siendo el FS más utilizado en TFD, el tratamiento con Photofrin® presenta una serie de desventajas que limitan su potencial. Entre éstas destaca su prolongada vida media en la piel, lo que complica su eliminación del tejido y da lugar a una elevada fotosensibilidad cutánea que puede durar semanas después del tratamiento. Además, a pesar de presentar picos de absorción en la región roja del espectro, su absorción a 630 nm es baja (su máximo de

absorción se sitúa en la región azul, a 405 nm) (Agostinis *et al.*, 2011; Cazalvara-Pinton *et al.* 2007, Moan y Peng, 2003).

Con el objetivo de ampliar la ventana terapéutica de la TFD, aumentar su potencial y su eficacia y reducir sus efectos adversos, se ha desarrollado una segunda generación de FSs, muchos de ellos en la actualidad bajo ensayo clínico. Entre estos FSs nuevos se incluyen porfirinas, clorinas, cianinas, ftalocianinas, porfícenos, benzoporfirinas, etc. (Tabla 3) (Issa y Manela-Azulay, 2010; Robertson *et al.*, 2009).

FOTOSIBILIZADOR	ESTRUCTURA	LONGITUD DE ONDA (nm)	APROBADO	ENSAYOS	TIPOS DE CÁNCER
Porfímero sódico (Photofrin)	Porfirina	630	Anivel mundial		Pulmón, esófago, conducto biliar, vejiga, cerebro, ovario
Ácido 5-aminolevulínico (ALA)	Precursor de porfirinas	635	Anivel mundial		Piel, vejiga, cerebro, esófago
Ésteres del ALA	Precursor de porfirinas	635	Europa		Piel, vejiga
Temoporfin (Foscan)	Clorina	652	Europa	E.E.U.U	Cabeza y cuello, pulmón, cerebro, piel, conducto biliar
Verteporfina	Clorina	690	Anivel mundial	Reino Unido	Ojo, páncreas, piel
HPPH	Clorina	665		E.E.U.U	Cabeza y cuello, esófago, pulmón
SnEt2 (Purilitina)	Clorina	660		E.E.U.U	Piel, mama
Talaporfina (LS11, MACE, NPe6)	Clorina	660		E.E.U.U	Hígado, colon, cerebro
Ce6-PVP (Fotolon), derivados de Ce6 (Radaclorina, Fotoditacina)	Clorina	660		Bielorrusia (Rusia)	Nasofaríngeo, sarcoma, cerebro
Ftalocianina de silicio 4 (Pc4)	Ftalocianina	675		E.E.U.U	Linfoma cutáneo de células T
Padoporfin (TOOKAD)	Bacterioclorina	762		E.E.U.U	Próstata
Lutecio motexafina (Lutex)	Texafirina	732		E.E.U.U	Mama

Tabla 3 | FSs utilizados clínicamente en la TFD para el cáncer. De cada uno de los principales FSs de segunda generación, recogidos en la tabla, se indica la estructura a la que pertenecen, las longitudes de onda empleadas para su excitación, si están aprobados clínicamente o sometidos a ensayo clínico y su aplicación en oncología (modificado de Agostinis *et al.*, 2011).

En este sentido, cabe destacar dos compuestos que han despertado un creciente interés, fundamentalmente en el campo de la dermatología: el **ácido 5-aminolevulínico (ALA)** y su derivado metilado, el **metil- δ -aminolevulinato (MAL)**, cuyo potencial fototerapéutico ha sido ampliamente investigado. No se trata de FSs propiamente dichos, sino de precursores de un FS endógeno de carácter porfirínico denominado protoporfirina IX (PpIX) (Braathen *et al.*, 2007; Fotinos *et al.*, 2006; Gilaberte *et al.*, 2006; Juarranz *et al.*, 2008), que es producida de forma fisiológica por

todas las células nucleadas durante la ruta biosintética del grupo hemo. Una de las principales ventajas de la aplicación de TFD mediada por ALA y por MAL radica en la posibilidad de administrarlos de forma tópica. Además, la PpIX tiene una corta vida media y es eliminada de forma rápida por parte del tejido, siendo metabolizada completamente durante las 48 horas posteriores a la exposición a la luz. Esto reduce en gran medida la fotosensibilización cutánea post-tratamiento provocada por FSs de aplicación intravenosa, la cual puede persistir entre 4 y 6 semanas tras la aplicación de la TFD (Fotinos *et al.*, 2006; Gilaberte *et al.*, 2006; Gold, 2011; Ibbotson, 2011; Juarranz *et al.*, 2008).

El espectro de absorción de la PpIX (Figura 12) presenta un máximo cercano a los 405 nm, al que nos referimos como banda de Soret. Además de éste, otros cuatro picos más bajos, denominados bandas Q, se localizan aproximadamente en las longitudes de onda de 510, 545, 580 y 630 nm. El pico de absorción a 630 nm, excitable por luz correspondiente a la región roja del espectro ($\lambda \geq 600$ nm), es frecuentemente utilizado a la hora de aplicar TFD. Esto es debido a la mayor capacidad de penetración en la piel que presenta la luz roja, la cual puede alcanzar una profundidad de hasta 5 mm.

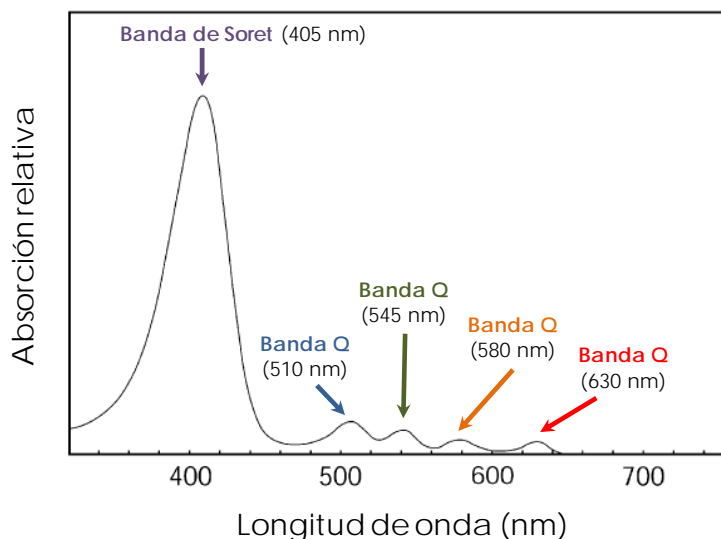


Figura 12 | Espectro de absorción de la protoporfirina IX (PpIX). El FS endógeno PpIX presenta un pico de máxima absorción en la región azul del espectro visible (405 nm) y una serie de picos de menor absorción en diferentes zonas del espectro visible.

El tratamiento fotodinámico basado en la aplicación tópica de ALA fue introducido por primera vez en 1990 por el grupo de Kennedy y colaboradores,

quienes destacaron la capacidad de este compuesto para penetrar a través de la epidermis (Gold, 2011).

Se trata del primer intermediario de la ruta de biosíntesis del grupo hemo (Fig. 13), una ruta compartimentada que tiene lugar en la mitocondria y el citosol de la célula. El ALA es sintetizado de forma fisiológica en la membrana interna de la mitocondria a partir de glicina y succinil-CoA en la primera reacción de la ruta, catalizada por la enzima ALA sintetasa (ALA-S).

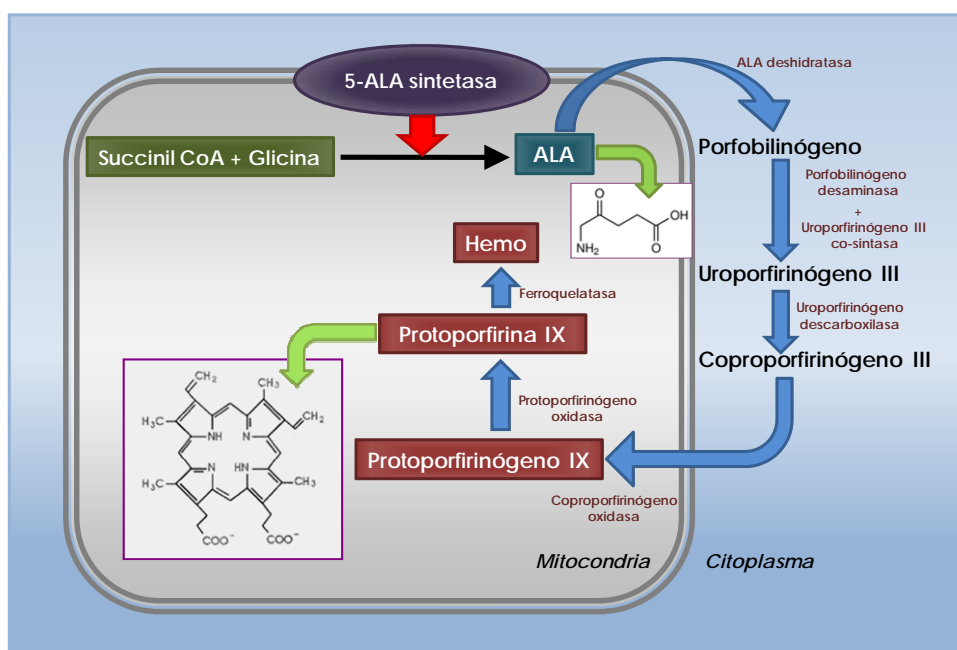


Figura 13 | Ruta biosintética del grupo hemo. El ALA es el primer intermediario de la ruta de biosíntesis del grupo hemo, presente en casi todas las células vivas. A través de diferentes reacciones enzimáticas que suceden en la mitocondria y el citosol celulares tiene lugar la formación de PpIX, porfirina fotoactiva utilizada como FS en TFD.

Posteriormente, en el citoplasma y bajo la acción de la ALA deshidratasa (ALA-D), se produce la condensación de dos moléculas de ALA para formar una molécula de porfobilinógeno (PBG). A continuación, se forma uroporfirinógeno III mediante la combinación de cuatro moléculas de PBG en una reacción de desaminación catalizada por dos enzimas distintas, la porfobilinógeno desaminasa (PBGD) y la uroporfirinógeno III co-sintasa. El uroporfirinógeno III experimenta entonces una descarboxilación a cargo de la uroporfirinógeno descarboxilasa, dando lugar a coproporfirinógeno III. Éste es activamente translocado al interior de la mitocondria por el receptor benzodiacepínico (RBP), situado en la membrana externa mitocondrial. Una vez ha ingresado de nuevo en la mitocondria, el coproporfirinógeno III sufre la acción de la

coproporfinógeno oxidasa, la cual modifica su cadena lateral. El producto de esta reacción, protoporfinógeno IX, bajo la acción de la protoporfinógeno oxidasa, sufre una serie de oxidaciones en el anillo tetrapirrólico que producen un sistema totalmente conjugado. Así, se forma la PpIX, en la que, por acción de la enzima ferroquelatasa (FC), se inserta el hierro para formar el grupo hemo.

La compartimentación de esta ruta hace posible un mecanismo de control estricto de la misma para evitar el exceso de producción y la subsiguiente acumulación natural de porfirinas activas. Concretamente, al ser el primer paso dirigido específicamente a la síntesis del hemo, la reacción catalizada por la ALA-S constituye el principal punto de control. El hemo inhibe esta enzima y, por tanto, la síntesis de ALA mediante un mecanismo de retroalimentación: a concentraciones bajas de hemo se inhibe la síntesis de ALA-S a nivel traduccional, mientras que concentraciones elevadas de hemo inhiben la incorporación de la ALA-S desde el citosol a la matriz mitocondrial para catalizar la formación de ALA.

Sin embargo, cuando se administra ALA exógeno de forma tópica sobre la piel, como es el caso de la TFD, éste es incorporado por los queratinocitos epidérmicos a la ruta biosintética del grupo hemo, evitando el punto de control mencionado. De esta forma, el exceso de ALA fuerza a cada uno de los pasos siguientes de la ruta a trabajar a la máxima tasa de producción de sus respectivos metabolitos. La consecuencia de esta sobrecarga de la ruta es la acumulación intracelular de porfirinas endógenas, fundamentalmente de PpIX, precursor inmediato del grupo hemo.

Numerosos estudios documentan una mayor producción y acumulación temporal de PpIX en el tejido neoplásico en comparación al tejido sano, en una relación que varía desde 10:1 hasta 90:1, dependiendo de las condiciones de tratamiento y de las características patológicas de la lesión tratada (Fotinos *et al.*, 2006). Aunque las causas concretas aún tienen que ser esclarecidas, se postulan varios motivos probables para explicar esta selectividad.

En primer lugar, las células tumorales presentan un funcionamiento anormal de la ruta biosintética del grupo hemo. En distintos ensayos se ha comprobado que las enzimas pre-PpIX, como la PBGD, la ALA-D o la uroporfinógeno descarboxilasa, muestran una actividad incrementada, mientras que la actividad de la enzima FC se encuentra disminuida ([Figura 14](#)) (Kondo *et al.*, 1993; Navone *et al.*, 1992). También ha sido descrita una elevada expresión del RBP en la membrana de la mitocondria, lo que favorece la translocación del coproporfinógeno III al interior mitocondrial. Asimismo, hay evidencia experimental de que, en células tumorales, la disponibilidad de hierro

para su implantación en el núcleo de la PpIX es limitada (Fotinos *et al.*, 2006). Todas estas alteraciones facilitan la acumulación de PpIX.

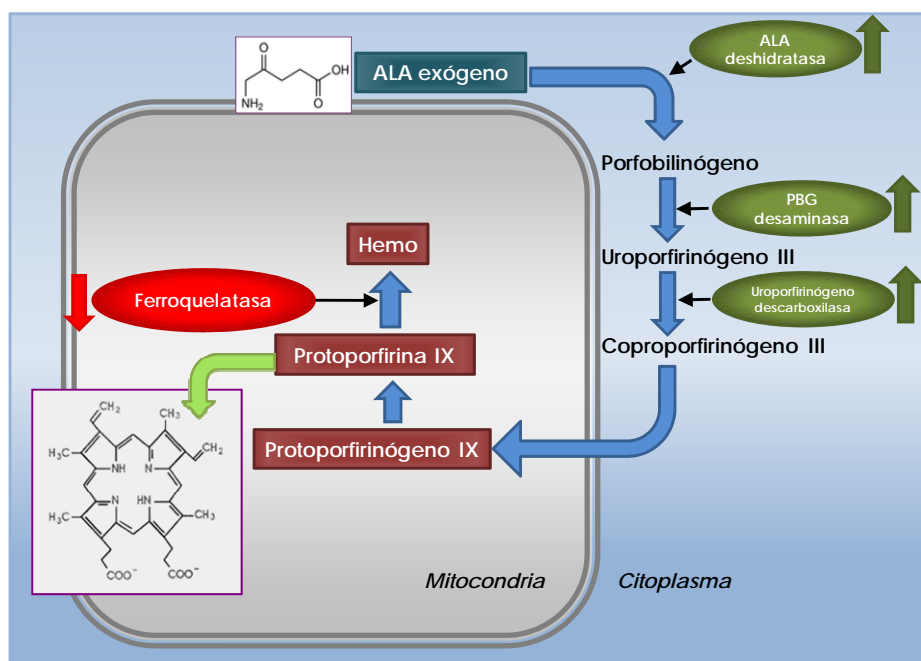


Figura 14| Alteraciones de la ruta biosintética del grupo hemo en células neoplásicas. La acumulación selectiva de PpIX en el tejido tumoral tras la administración de ALA exógeno está favorecida por diferentes alteraciones enzimáticas de esta ruta en las células tumorales, como el aumento de la actividad de la PBG desaminasa, la ALA deshidratasa y la uroporfirinógeno descarboxilasa y la disminución de la actividad de la ferroquelatasa.

Por otra parte, la sobreproducción de PpIX en el tejido neoplásico también está asociada a variaciones macroscópicas en el entorno del tumor. Por ejemplo, la mayor permeabilidad del estrato córneo epidérmico en el tejido tumoral favorece la penetración del ALA. Lo mismo sucede con determinados cambios en la actividad angiogénica, como el aumento de la cantidad de vasos sanguíneos y de la permeabilidad de las paredes de los mismos. También el bajo pH existente en el fluido intersticial en el tumor facilita la biodistribución del FS (Agostinis *et al.*, 2011; Blume y Oseroff 2007; Fotinos *et al.*, 2006; Issa y Manela-Azulay, 2010; Juzenas *et al.*, 2002; Pottier, 2006).

El ALA (Fig. 15) es un compuesto hidrofílico y suele atravesar la membrana celular mediante mecanismos de transporte activo que requieren gasto energético y son dependientes de temperatura y pH. Las propiedades de carga y la naturaleza hidrofílica del ALA son sus principales desventajas, ya que limitan su capacidad de penetración a través del estrato córneo de la epidermis y de la membrana de la célula.

Por este motivo, durante el tratamiento fotodinámico, la concentración de este compuesto y el tiempo de incubación con el mismo son relativamente altos.

Se han utilizado diferentes técnicas para mejorar su penetración en la piel, entre las que se incluye la modificación química de la molécula para la obtención de compuestos derivados. El más destacado de estos derivados es el MAL, metil éster del ALA.

El MAL (Fig. 15) es de carácter lipófilo y su molécula cuenta con un grupo metilo en el carboxilo terminal, por lo que no presenta carga negativa en condiciones fisiológicas. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el MAL penetra mejor que el ALA en la piel. De igual forma, también se ha demostrado que tiene mayor especificidad por las células neoplásicas (Christensen *et al.*, 2010; Moloney y Collins, 2007).

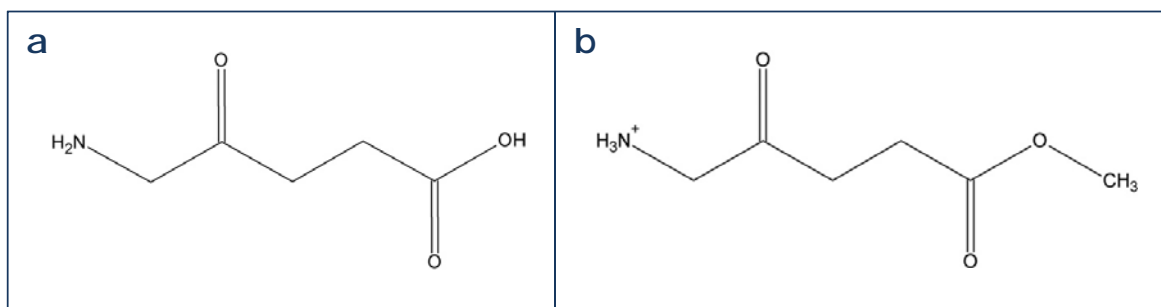


Figura 15 | Estructuras químicas del ALA (a) y el MAL (b).

En el caso del MAL, tras su administración exógena, éste penetra en el interior de las células diana, donde se desmetila para transformarse en ALA. El ALA originado entra en la ruta biosintética del grupo hemo de la misma forma descrita anteriormente y sufre las transformaciones bioquímicas correspondientes que dan lugar a porfirinas fotoactivas, entre ellas la PpIX.

A.3.4. Aplicación clínica de la Terapia Fotodinámica en dermatología

El uso de la TFD está cada vez más extendido en el campo de la dermatología. Esta terapia, que ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas, está indicada para el tratamiento de lesiones de tipo CCNM premalignas, como la QA y la EB, y malignas, como las variantes superficial y nodular del CBC (Agostinis *et al.*, 2011; Lee y Baron, 2011; Morton, 2007).

El ALA y el MAL son los dos FSs más utilizados en el tratamiento de lesiones cutáneas con TFD. El ALA (Levulan®; DUSA Pharmaceuticals, Wilmington, MA) fue aprobado clínicamente por la FDA en 1999. Posteriormente, en 2004, se aprobó también el uso clínico del MAL (Metvix®; Photocure ASA, Oslo, Noruega).

El tratamiento de QAs mediante TFD tópica ha logrado exitosos resultados (Tabla 4). Kennedy y colaboradores, quienes en 1990 introdujeron la TFD mediada por la aplicación tópica de ALA para tratar este tipo de lesiones, obtuvieron ya entonces tasas de curación superiores al 75%. Diversos estudios posteriores ponen de manifiesto que la TFD mediada tanto por ALA como por MAL es efectiva en el tratamiento de QAs localizadas en la cara y el cuero cabelludo, con tasas de curación de entre el 69% y el 100%. Otras estrategias terapéuticas para tratar estas lesiones precancerosas, como la crioterapia o la aplicación de 5-FU, han reportado tasas de respuesta similares a las obtenidas con TFD. Sin embargo, el resultado cosmético tras la TFD es notablemente superior (Fernández-Guarino *et al.*, 2007).

La aprobación clínica más reciente de la TFD es la EB. La Asociación Británica de Dermatólogos describe al tratamiento fotodinámico como una muy buena opción terapéutica para la EB, especialmente cuando se trata de lesiones grandes y áreas de tejido con múltiples lesiones. La tasa media global de curación registrada es del 90%-100% (aplicando dos sesiones de tratamiento). Además, ensayos aleatorios controlados muestran que esta tasa supera a la obtenida mediante crioterapia o el tratamiento con 5-FU (Baptista *et al.*, 2006). En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en algunos de los estudios de TFD aplicada a la EB.

Como se ha citado anteriormente, las variantes superficial y nodular del CBC pueden también ser tratadas de forma efectiva con TFD tópica, como estrategia alternativa a la criocirugía o la escisión convencional. El tratamiento con TFD resulta más eficaz en el caso de CBCs superficiales, cuyas tasas de curación superan a las registradas para CBCs nodulares. Aunque los resultados, en general, son similares a los obtenidos tras la aplicación de crioterapia, la recurrencia de este tipo de lesiones es más baja tras la escisión convencional que después de la TFD (Baptista *et al.*, 2006; Blume y Oseroff, 2007; Braathen *et al.*, 2007).

Autores	Tipo de lesión	Luz y FS	Respuesta
Morton y col., 1996	EBs	ALA + Luz roja	RC en el 100% con 1 y 2 sesiones de TFD
Varma y col., 1998	EBs	ALA + Luz roja	RC en el 95% con 2 sesiones de TFD
Jeffes y col., 2001	QAs	ALA + Luz azul	RC en el 88% con 1 sesión de TFD
Baptista y col., 2001	EBs	ALA + Luz roja	RC en el 84,6% y RP en el 15% con 1 sesión de TFD
Pariser y col., 2003	QAs	MAL + Luz roja	RC en el 86-89% con 2 sesiones de TFD
Freeman y col., 2003	QAs	MAL + Luz roja	RC en el 91% con 1 sesión de TFD
Piacquadio y col., 2004	QAs	ALA + Luz azul	RC en el 88% con 2 sesiones de TFD RC en >75% con 1 sesión de TFD
Morton y col., 2006	EBs	MAL + Luz roja	RC en el 80% con 1 sesión de TFD

Tabla 4 | Ensayos clínicos en pacientes con QAs y EBs: tasas de respuesta tras la aplicación de TFD con ALA y MAL. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. Modificado de Fernández-Guarino *et al.*, 2007.

En la última década, el estudio de la reacción fotodinámica ha experimentado un gran avance, ampliándose su espectro de actuación, con mayor o menor éxito, a otras enfermedades cutáneas, tanto de carácter también neoplásico como inflamatorio e infeccioso (Fernández-Guarino *et al.*, 2007).

Entre ellas está el linfoma cutáneo de células T, neoplasia derivada de la hiperproliferación de linfocitos T cooperadores. Se ha comprobado que, en este tipo de lesiones, los linfocitos malignizados presentan mayor capacidad para acumular PpIX que los linfocitos sanguíneos de la periferia de la lesión y, además, resultan inactivados tras el tratamiento fotodinámico (Orenstein *et al.*, 2000).

Los resultados tras la aplicación de TFD también son prometedores en el tratamiento de la psoriasis, otra enfermedad inflamatoria cutánea. Kennedy y Portier describieron ya en 1990 la acumulación selectiva de PpIX en las placas de psoriasis tras la administración de ALA. Posteriores estudios pusieron de manifiesto la mejoría clínica de pacientes con esta enfermedad tras ser sometidos a TFD con ALA y luz roja (Bissonnette *et al.*, 2002; Fernández-Guarino *et al.*, 2007; Robinson *et al.*, 1999).

Otra prometedora aplicación de la TFD es la que concierne al tratamiento de infecciones localizadas. Así, diversos artículos avalan su uso para tratar infecciones producidas por bacterias, hongos, virus y parásitos, en lo que se ha denominado quimioterapia fotodinámica antimicrobiana o, más comúnmente, TFDA (Terapia

Fotodinámica Antimicrobiana). El principal reto de la TFDA es encontrar la ventana terapéutica *in vivo* en la que las bacterias y los hongos sean destruidos sin efectos citotóxicos para los tejidos circundantes (Garland *et al.*, 2009; Jori *et al.*, 2006).

Paradójicamente y a pesar de sus múltiples aplicaciones en el campo clínico, como sucede con otras terapias anticancerígenas, se especula sobre la existencia de un efecto secundario de la TFD de carácter carcinogénico. No hay que olvidar que la TFD es un tratamiento citotóxico y, por consiguiente, genotóxico, por lo que ciertos tipos celulares puede ser susceptibles indirectamente a esos efectos, así como el propio ADN. En la literatura se ha descrito algún caso aislado de desarrollo de cáncer cutáneo en zonas tratadas con TFD (Baptista *et al.*, 2005; Ibbotson, 2011).

A.3.5. Potencial preventivo de la Terapia Fotodinámica en cáncer cutáneo no melanoma inducido por luz UV

La valoración del posible efecto preventivo de la TFD en CCMN constituye un área de investigación de elevado interés que se ha venido desarrollando durante los últimos años. Se han realizado tanto estudios clínicos en pacientes como estudios en modelos de ratón, en los que se mostró el potencial de la TFD en la prevención de la formación de lesiones cutáneas en piel fotoexpuesta.

A nivel clínico, los estudios se han centrado principalmente en pacientes órgano-transplantados, debido a su propensión a desarrollar QAs y CCEs. Los resultados obtenidos sostienen que la TFD es un tratamiento preventivo prometedor. Entre dichos estudios, se encuentra el trabajo llevado a cabo por Wulf y col. (2006) en pacientes con trasplante de riñón, en el que se comprobó que la aplicación de un único tratamiento fotodinámico con MAL tópico y luz roja en zonas concretas de piel daba lugar a un retraso en la aparición de nuevas lesiones. También cabe destacar otro estudio aleatorio controlado en el que se trató a pacientes órgano-transplantados con dos sesiones consecutivas de TFD con MAL tópico y luz visible y, transcurridas 16 semanas, se observó que 13 de esos 17 pacientes no habían desarrollado tumores en las áreas tratadas (Dragieva *et al.*, 2004). En los últimos años se han llevado a cabo otros estudios en los que la utilización de ALA como FS igualmente confiere al tratamiento fotodinámico potencial para prevenir la formación de QAs (Goldberg *et al.*, 2012; Zhao y He, 2010).

En cuanto a los estudios basados en modelos de ratón, la capacidad preventiva de la TFD se ha evaluado fundamentalmente en el ratón SKH-1 *hairless*. El grupo de Stender y col. (1997) fue el primero en realizar un estudio de estas características, exponiendo a ratones SKH-1 *hairless* a radiación UV y sometiendo a TFD con ALA tópico. Los resultados indicaron que el tratamiento fotodinámico inducía un retraso en la aparición de tumores. Sin embargo, algunos de los ratones tratados sí llegaban a desarrollarlos y, además, también se registró en ellos una mayor tasa de mortalidad debida a causas de carácter no tumoral. Posteriormente, el grupo de Sharfaei y col. (2001) desarrolló un estudio similar, aplicando a los ratones TFD con ALA inyectado intraperitonealmente y luz visible. Los resultados también sugirieron que la TFD retrasaba el desarrollo de los tumores cutáneos. Dicho grupo de investigación llevó a cabo el mismo tipo de estudio en 2002, sustituyendo el ALA intraperitoneal por MAL tópico y consiguiendo igualmente que los tumores cutáneos aparecieran más tarde. En 2004, el grupo de Liu y col. logró este mismo resultado utilizando un protocolo de tratamiento fotodinámico basado en la administración sistémica de ALA y la irradiación con luz azul. Más recientemente se han realizado estudios que también ponen de manifiesto el potencial clínico de la TFD en la prevención de la aparición de lesiones en la piel por exposición crónica a luz UV (Bissonette, 2007; Togsverd-Bo *et al.*, 2010).

Todos estos estudios indican que la TFD podría tener un potencial preventivo en la aparición de lesiones clínicas cutáneas generadas por la fotoexposición crónica a luz UV. Sin embargo, no existen estudios que expliquen a nivel molecular la disminución de la aparición de tales lesiones tras la aplicación de TFD. En este sentido, resulta esencial analizar los cambios en la expresión de marcadores oncogénicos y de proliferación celular en la piel fotoexpuesta y tratada con TFD. Por todo ello, en este trabajo se pretende evaluar la capacidad de la TFD para prevenir o revertir el daño producido por la exposición crónica a luz UV, llevando a cabo un estudio a nivel clínico, histológico y molecular en un modelo de ratón, lo que contribuirá a mejorar y ampliar las aplicaciones dermatológicas de esta modalidad terapéutica y a clarificar la actividad biológica de la TFD.

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El CCNM es el tipo de cáncer más prevalente en humanos y su incidencia se incrementa anualmente. Por este motivo, la optimización de los tratamientos aplicados hasta el momento y la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces frente a este tipo de lesiones cutáneas, son de interés actual. La TFD con el derivado metilado del ácido 5-aminolevulínico (MAL), constituye una excelente opción terapéutica para su tratamiento, con importantes ventajas frente a otras técnicas.

La producción y acumulación del fotosensibilizador PpIX a partir de MAL es mayor en las lesiones tumorales que en los tejidos sanos circundantes, por lo que las células neoplásicas mueren a causa del daño ocasionado por las ROS formadas durante el tratamiento fotodinámico. De la misma forma, sería previsible que también las células preneoplásicas, antes de dar lugar a la aparición clínica de la lesión, produjeran más PpIX que las células sanas. Esto supondría que la TFD, a parte de ser aplicada para eliminar lesiones clínicas visibles, podría ser utilizada para prevenir, o al menos retrasar, la aparición de las mismas.

Así, el objetivo fundamental del presente proyecto consiste en evaluar el potencial de la TFD como tratamiento para prevenir y/o retrasar la aparición de tumores cutáneos inducidos por la exposición prolongada a la luz solar. El estudio se desarrollará utilizando como modelo de estudio ratones *SKH-1 hairless*, que serán sometidos a exposición crónica a luz UV y, simultáneamente, a tratamientos fotodinámicos con Metvix® y luz roja. Y, para alcanzar el objetivo general mencionado, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar la capacidad de la TFD con MAL como tratamiento preventivo del desarrollo de lesiones cutáneas premalignas y/o malignas en ratones irradiados con luz UV. Para ello, se evaluará la aparición de lesiones en animales expuestos sólo a luz UV, en relación a animales sometidos a TFD en combinación con la exposición a luz UV.
2. Evaluar la capacidad de la TFD como tratamiento del deterioro progresivo de la piel (fotoenvejecimiento) expuesta de forma crónica a luz UV, analizando los cambios ocasionados en la proliferación, la morfología y la estructuración de los queratinocitos en la epidermis de los ratones.

3. Estudiar y caracterizar la expresión de diversas proteínas implicadas en carcinogénesis en las muestras de piel obtenidas de los animales sometidos a los diferentes tratamientos. Esto permitirá, en primer lugar, definir la alteración de estos marcadores en el proceso de fotocarcinogénesis inducida por luz UV. Y, en segundo lugar, analizar los posibles efectos de la TFD sobre dichos marcadores.
4. Profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta a la TFD con MAL, a fin de contribuir al desarrollo y optimización de esta terapia como herramienta en el tratamiento y la prevención del fotoenvejecimiento prematuro y las lesiones cutáneas derivadas de la exposición crónica a radiación UV. Para ello, se compararán, mediante microarrays de RNA, las modificaciones a nivel de expresión génica inducidas en la piel sometida a luz UV y tratada con TFD, con respecto a la piel sometida únicamente a luz UV.

C. MATERIALES Y MÉTODOS

C.1 Compuesto fotosensibilizador

El compuesto utilizado en el desarrollo del trabajo ha sido el derivado metilado del ácido 5-aminolevulínico (MAL) en forma de crema (Metvix[®], 16% de MAL en una base de crema, obtenido de Laboratorios Galderma S.A). Este compuesto es precursor del fotosensibilizador endógeno PpIX y, actualmente, está siendo utilizado en dermatología en más de 50 centros clínicos en España para el tratamiento de CBCs y QAs.

C.2 Modelo animal y diseño de los tratamientos experimentales

C.2.1. Modelo SKH-1 hairless

El modelo animal más utilizado para estudios de carcinogénesis inducida por luz UV es el ratón albino SKH-1 *hairless*.

Estos ratones presentan la mutación espontánea *hairless* (*hr*), alélica y de carácter autosómico recesivo. El fenotipo *hr* es un defecto molecular causado por la inserción de un retrovirus (un provirus endógeno de la leucemia murina) en un intrón del gen *hr* (un factor de transcripción de la familia *zinc finger*), lo que provoca un splicing aberrante del mensajero (Benavides y Guenet, 2000). El gen *hr* codifica una proteína implicada en el crecimiento del pelo, la cual funciona como co-represor transcripcional de múltiples receptores nucleares, incluidos receptores de la hormona tiroidea, del ácido retinoico y de la vitamina D. Diversas mutaciones de este gen en humanos están asociadas a enfermedades como la hipotricosis hereditaria de Marie Unna, la alopecia universal congénita o la atriquia congénita, todas variantes de pérdida genética del pelo (Benavides *et al.*, 2009).

Los ratones SKH-1 *hairless* desarrollan el pelo normalmente hasta el día 13 ó 14 de su nacimiento, momento en el que comienzan a perderlo de forma rápida. Aproximadamente a las 3 semanas de edad, los animales han perdido todo el pelo. A las 5 semanas comienza una segunda oleada de crecimiento, pero los pocos folículos primarios que se desarrollan son anormales.

La piel de estos animales es rugosa, característica que se acentúa con la edad. La epidermis, en ambos sexos, tiene un espesor similar. Sin embargo, la dermis tiene mayor espesor en los machos y la hipodermis es más gruesa en las hembras.

Los ratones SKH-1 *hairless* tienen una elevada susceptibilidad a desarrollar lesiones cutáneas inducidas por exposición a luz UV, muy similares a las que aparecen en la piel humana. Por tanto, es muy frecuente recurrir a este modelo para analizar distintos aspectos de este tipo de carcinogénesis.

El tiempo requerido para el desarrollo de dichas lesiones varía en función del espectro de la fuente de irradiación, de la frecuencia de exposición y de la dosis empleada. En general, los estudios histológicos demuestran que las lesiones con un diámetro inferior a 4 mm son papilomas, mientras que las lesiones de mayor diámetro corresponden a CCEs. La radiación UV no genera CBCs ni melanomas en este modelo de animal (de Gruijl y Forbes, 1995; Benavides *et al.*, 2009).

C.2.2. Distribución de los animales y tratamientos experimentales

En el presente trabajo se han utilizado un total de 70 ratones albinos sin pelo SKH-1 *hairless* (Laboratorios Charles River, Barcelona), todos ellos hembras, de 8-10 semanas de edad y 20-25 g de peso corporal al inicio del experimento. Los ratones se mantuvieron en una habitación a $21 \pm 3^\circ\text{C}$, con ciclos automáticos de luz/oscuridad de 12 h y una humedad relativa del 40-60% y recibieron alimento y agua *ad libitum*.

Los animales fueron marcados para su seguimiento individual y se distribuyeron en cinco grupos experimentales que recibieron diferentes tratamientos (Tabla 5).

Grupo	Nº total de ratones	UV	Metvix®	Luz roja
<i>Control</i>	10	✗	✗	✗
<i>UV</i>	20	✓	✗	✗
<i>UV-Luzroja</i>	10	✓	✗	✓
<i>UV-Metvix®</i>	10	✓	✓	✗
<i>UV-TFD</i>	20	✓	✓	✓

Tabla 5 | Distribución de los animales en grupos experimentales.

Todos los ratones fueron estabulados en el animalario del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid) y los experimentos se realizaron conforme a las normativas que

regulan la manipulación y el cuidado de los animales de laboratorio (Real Decreto 1201/2005), aprobadas por la Comisión de Bioética de la Universidad Autónoma de Madrid en 2007.

A cada uno de los grupos experimentales mencionados en el apartado anterior, (excepto al grupo *Control*, que no fue tratado) se le aplicó un tratamiento concreto, tal y como aparece recogido en la **Fig. 16**:

- Los ratones del grupo *UV* fueron sometidos a irradiación crónica con luz UV durante 26 semanas.
- En el caso de los grupos *UV-luz roja* y *UV-Metvix®*, los ratones fueron irradiados crónicamente con luz UV y recibieron 4 sesiones puntuales de irradiación con luz roja o incubación con Metvix®, respectivamente.
- Por último, los ratones del grupo *UV-TFD* fueron expuestos crónicamente a luz UV y, en momentos concretos del experimento, sometidos a 4 sesiones de TFD con Metvix® y luz roja.

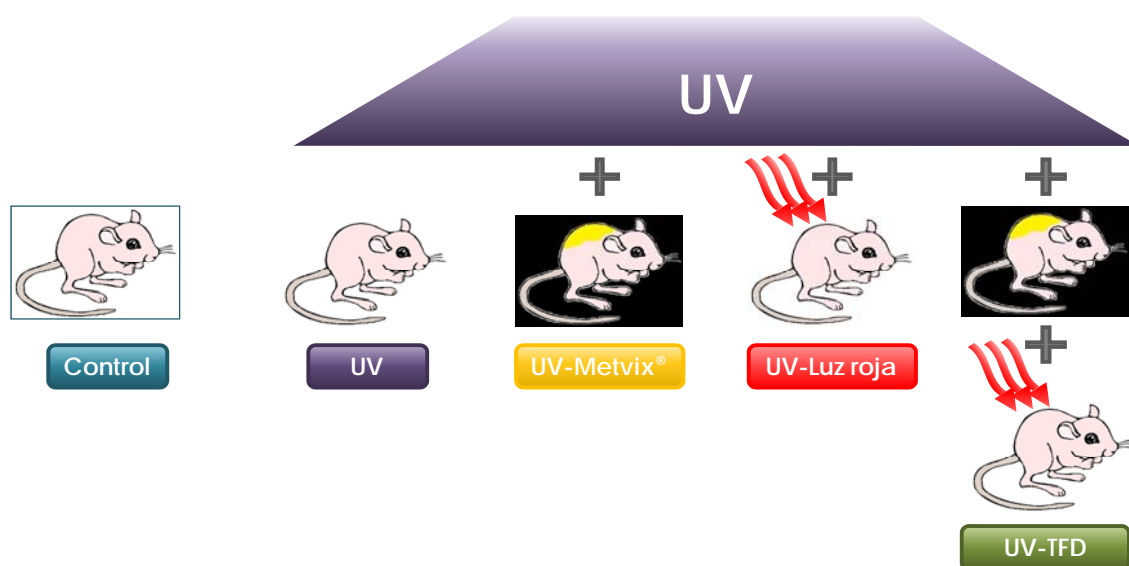


Figura 16 | Tratamiento aplicado a cada grupo experimental. *Control*: ratones no tratados; *UV*: ratones expuestos crónicamente a luz UV; *UV-Luz roja*: ratones expuestos crónicamente a luz UV e irradiados con luz roja; *UV-Metvix®*: ratones expuestos crónicamente a luz UV y tratados con Metvix®; *UV-TFD*: ratones expuestos crónicamente a luz UV y tratados con TFD (Metvix® + Luz roja).

Los ratones pertenecientes a los grupos *UV*, *UV-Luz roja*, *UV-Metvix®*, y *UV-TFD* fueron sometidos a sesiones de irradiación crónica con luz UV a lo largo de 26 semanas para la inducción de tumores cutáneos. Durante ese período de tiempo, los animales de los grupos mencionados recibieron tres dosis por semana de 195,85 mJ/cm² cada una de ellas (Tabla 6).

Nº de dosis	Tiempo total de exposición a UV (s)	Dosis total de UV acumulada (mJ/cm ²)
67	8100	12050

Tabla 6 | Tiempo de irradiación y dosis de UV acumulada.

El irradiador utilizado, desarrollado por nuestro laboratorio, está compuesto por 6 tubos fluorescentes de luz UV (Phillips TL UV, 20 W) (Fig. 16). El espectro de esta fuente fue recogido con un radiómetro Solatell Sola Scope-I (Croydon, Reino Unido) comprende desde los 270 a los 380 nm, con un pico máximo a 312 nm y con aproximadamente un 52% de radiación de UVB, un 47% de UVA y un 1% de radiación en la región del UVC (Fig. 17). Para la irradiación de los animales, la fuente de luz se situó a 15 cm de distancia de la superficie dorsal de los ratones. Con objeto de asegurar una exposición lo más homogénea posible, el orden y la posición de las cubetas bajo el irradiador se modificaron en las sesiones consecutivas. La irradiancia de la fuente a una distancia de 15 cm fue de 3,1 mW/cm² medida con el radiómetro y controlada durante el experimento una vez al mes.

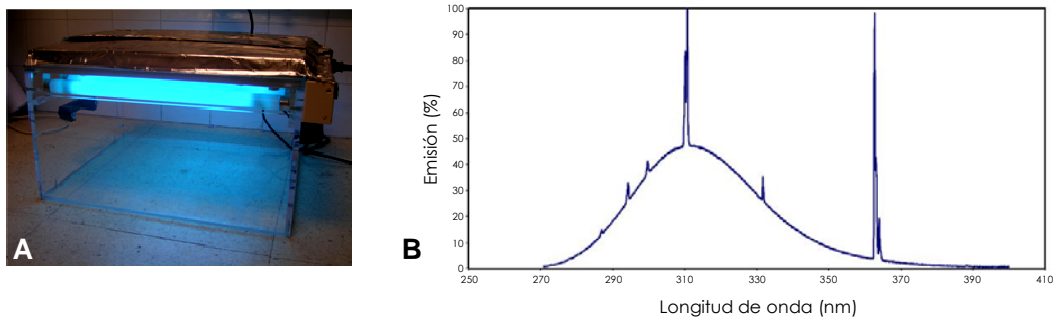


Figura 17 | Irradiador de luz UV y espectro de emisión del irradiador de luz UV (Phillips TL UV 20W).

C.4 Determinación *in vivo* de la producción de PpIX

La producción endógena de PpIX fue detectada mediante la observación macroscópica de la fluorescencia roja propia de la PpIX bajo excitación con luz UVA. Para ello, se aplicó Metvix® en la piel del dorso de los animales y se mantuvieron en oscuridad durante 2 h. Posteriormente, se retiró el exceso de crema lavando con suero fisiológico y, utilizando una cámara digital (Olympus) acoplada a dos lámparas de luz UVA ($\lambda_{\text{exc}} = 400 \text{ nm}$), se fotografió y evaluó la producción de PpIX mediante la detección de la fluorescencia roja ($\lambda_{\text{em}} = 635 \text{ nm}$) en la piel dorsal del lomo.

C.5 Aplicación de la terapia fotodinámica

Los ratones del grupo *UV-TFD* recibieron, además de luz UV, un total de 4 sesiones de TFD, que fueron aplicadas concretamente en las semanas 14, 19, 23 y 26, contadas a partir del inicio de la irradiación con luz UV (Tabla 7).

Tiempo (semanas)	Tiempo de irradiación con UV acumulado (s)	Dosis de UV acumulada (mJ/cm ²)	Sesiones de TFD
14	4620	6930	1ª sesión
19	6060	8990	2ª sesión
23	7260	10790	3ª sesión
27	8100	12050	4ª sesión

Tabla 7 | Sesiones de TFD y dosis de UV acumulada en el momento de aplicación de cada sesión.

Al inicio de cada sesión de TFD (Fig. 18) se aplicó Metvix® de forma tópica sobre el lomo de los ratones. Transcurridas 2 h de incubación en oscuridad, el exceso de Metvix® se eliminó mediante lavado con suero fisiológico. Posteriormente, los ratones fueron anestesiados mediante inyección intraperitoneal de una solución 3:1 de Imalgene 500 (Merial) y Domtor (Pfizer) (50 μl /ratón; 0,864 mg de clorhidrato de ketamina y 0,005 mg de clorhidrato de medetomidina por cada 10 g de peso corporal), antes de ser expuestos a la luz roja. La irradiación con luz roja de 636 nm se llevó a cabo durante 2 min (lo que corresponde a una dosis de 6 J/cm² en cada sesión), de manera uniforme sobre la superficie dorsal del lomo y situando la fuente de luz a unos 5 cm del animal. La lámpara empleada (Aktilite®, 50 mW/cm², PhotoCure ASA) es un

sistema de diodos de emisión de luz con un pico situado a 634 ± 3 nm, coincidente con una de las bandas de absorción del espectro de la PpIX (Kalisiak y Rao, 2007). Tras la exposición a la luz roja los animales recibieron una inyección subcutánea de Antisedan (Pfizer®), en un volumen 2:1 con respecto al volumen de Domtor administrado, y se mantuvieron sobre mantas térmicas hasta su total recuperación.

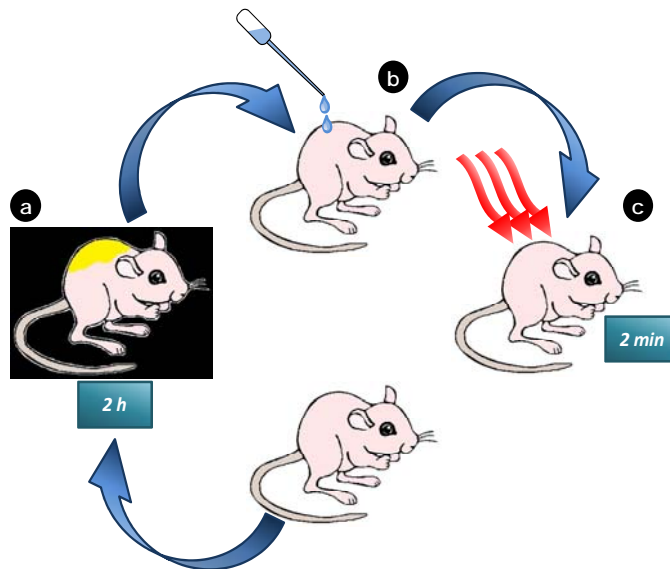


Figura 18| Aplicación de la TFD. El Metvix® se administra tópicamente sobre el lomo del ratón y se incuba durante 2 h en oscuridad (a). Posteriormente, el exceso es retirado mediante lavado con suero fisiológico (b), y se procede a la irradiación de la zona con luz roja(c).

Cuatro semanas después de finalizar las irradiaciones con luz UV, los animales de todos los grupos fueron sacrificados, bien en cámara de CO₂, bien por dislocación cervical, y se procedió a la recogida de muestras de la piel dorsal del lomo de la forma en que se indica en la Fig. 19.

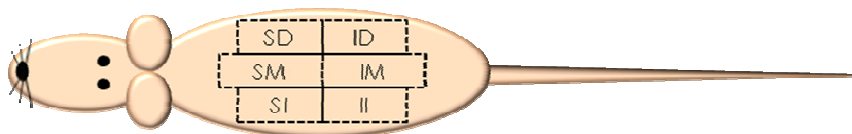


Figura 19| Metodología de recogida de muestras. Para la recogida de muestras, la piel dorsal del lomo se dividió en 6 zonas distintas, nombradas como SD (superior derecha), SM (superior media), SI (superior izquierda), ID (inferior derecha), IM (inferior media), II (inferior izquierda).

Parte de estas muestras fueron sumergidas en formaldehído 3,7% en PBS (Panreac) para su posterior análisis histológico. El resto de muestras se congelaron a -80°C para llevar a cabo análisis moleculares a nivel de proteínas y ARN.

C.6 Evaluación clínica de los cambios cutáneos

A lo largo de todo experimento y al final del mismo se realizó un seguimiento clínico de los ratones de todos los grupos experimentales. Para ello se realizaron evaluaciones en las que se tuvieron en cuenta los siguientes factores:

- aspecto de la piel
- animales que presentaban lesiones
- tiempo de aparición de las lesiones
- número de lesiones
- tamaño de las lesiones

En el recuento de lesiones sólo se tuvieron en cuenta aquéllas que aparecieron en el lomo, por ser la zona sobre la que se aplicó la TFD. El tamaño de las lesiones se midió con ayuda de un calibre.

Los datos recogidos en cuanto a los animales que presentaron lesiones y el número de las mismas, para analizar su evolución a lo largo del experimento, se crearon dos variables, nombradas como *Rat1* y *Rat2*.

En cada grupo experimental, los valores de *Rat1* indican el número medio de ratones que presentaron lesión. Los de *Rat2* hacen referencia al número medio de lesiones por ratón.

C.7 Procesamiento histológico, tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica

Las muestras de piel destinadas al análisis histológico fueron fijadas por inmersión en formaldehído 3,7% en PBS durante 12 h a 4°C. Posteriormente, fueron lavadas y deshidratadas en series crecientes de alcoholes antes de su inclusión en parafina.

Finalmente, las secciones histológicas (de 4 µm de espesor) se montaron sobre portaobjetos con carga electrostática (Superfrost® Plus, Thermo Scientific).

C.7.1. Tinción con hematoxilina-eosina

Para analizar los estudios morfológicos, las secciones se desparafinaron (15 min en xilol, Panreac), se hidrataron en series de alcohol decrecientes (5 min en etanol 100%, 5 min en etanol 96% y 5 min en etanol 70%, Panreac) y se lavaron con agua destilada.

En el caso de la tinción con hematoxilina-eosina, las secciones se tiñeron con hematoxilina férrica (Panreac) durante 2 min, se lavaron abundantemente con agua y se sumergieron en eosina alcohólica (Panreac) durante 6 min para la contra-tinción nuclear. Finalmente, se lavaron con agua, se deshidrataron en series crecientes de alcohol (5 min en etanol 70%, 5 min en etanol 96% y 5 min en etanol 100%), se pasaron por xilol y se montaron con DePex (Serva).

C.7.2. Inmunohistoquímica

C.7.2.1. Procedimiento

En general, las secciones se desparafinaron, hidrataron y lavaron con agua destilada de la forma descrita en el apartado anterior. La inhibición de la peroxidasa endógena se llevó a cabo con peróxido de hidrógeno (Panreac) al 3% en metanol (Panreac), lavando después con PBS. A continuación, se realizó el desenmascaramiento antigénico, sumergiendo las secciones en buffer citrato a pH 6 (0,25% de ácido cítrico y 0,038% de citrato sódico en agua) durante 5 min en el microondas a máxima potencia (650W). Posteriormente, se llevó a cabo el bloqueo con suero no inmune (20 min a temperatura ambiente), seguido de la incubación con el anticuerpo primario ([Tabla 9](#)) durante toda la noche a 4°C ó 2 h a 37°C. Tras lavar los restos de anticuerpo primario con PBS, los cortes se incubaron con antisuero biotinilado (Zymed) durante 25 min a temperatura ambiente, se lavaron de nuevo con PBS y se incubaron 25 min a temperatura ambiente con streptavidina-peroxidasa (Zymed) ([Tabla 9](#)). Las secciones se revelaron incubándolas durante aproximadamente 5 min con una solución compuesta por diaminobenzidina (DAB, Vector) al 0,05% en PBS y agua oxigenada (2 gotas). Finalmente, los cortes se lavaron con PBS y con agua destilada, se tiñeron con hematoxilina de Harris (Panreac) para el contraste nuclear, se deshidrataron, y se montaron con DePeX.

En secciones determinadas, se recurrió al kit comercial Envision™ Mini Flex (Dako) para realizar la inmunohistoquímica. Éste es un sistema de detección de alta

sensibilidad apto para la detección de anticuerpos primarios de ratón y de conejo. El protocolo de inmunohistoquímica mediante este kit, se realizó siguiendo las instrucciones recomendadas por la casa comercial.

C.7.2.2. Valoración de las preparaciones histológicas

Para la valoración de las preparaciones histológicas, en primer lugar, se obtuvieron imágenes microscópicas de las preparaciones mediante un microscopio de fluorescencia Olympus BX-61 acoplado a una cámara de captura digital Olympus DP70, utilizando campo claro. Las imágenes obtenidas fueron tratadas mediante el programa Photoshop CS5 Extended, versión 12.0 (Adobe Systems Inc., USA).

Posteriormente, a partir de las imágenes obtenidas y tratadas, se llevó a cabo, por una parte, un análisis descriptivo del patrón de expresión observado para cada uno de los marcadores estudiados en cada grupo experimental. Por otra parte, se realizó un análisis cuantitativo de la expresión de dichos marcadores en los grupos *Control*, *UV* y *UV-TFD*. Para este último, se utilizó la aplicación Cell Counter del programa ImageJ 1,43u (NIH, USA), con la que se efectuaron conteos de los queratinocitos epidérmicos positivos y negativos para los distintos marcadores, en las siguientes condiciones:

- Epidermis control (ratones *Control*)
- Epidermis tratada con TFD sin lesiones visibles (ratones *UV-TFD*)
- Epidermis tratada con TFD que sufrió hiperplasia (ratones *UV-TFD*)
- Epidermis tratada con TFD en la que se produjo la formación de lesiones de tipo papilomatoso (ratones *UV-TFD*)
- Epidermis con engrosamiento o hiperplasia (ratones *UV*)
- Epidermis con lesiones de tipo papilomatoso (ratones *UV*)
- Epidermis con lesiones de tipo CCE (ratones *UV*)

Cada una de estas condiciones se analizó en muestras aleatorias pertenecientes a cuatro animales diferentes, registrándose un área de 0,57 mm² de tejido epidérmico de cada una de ellas, tal y como se detalla en la [Fig. 20](#).

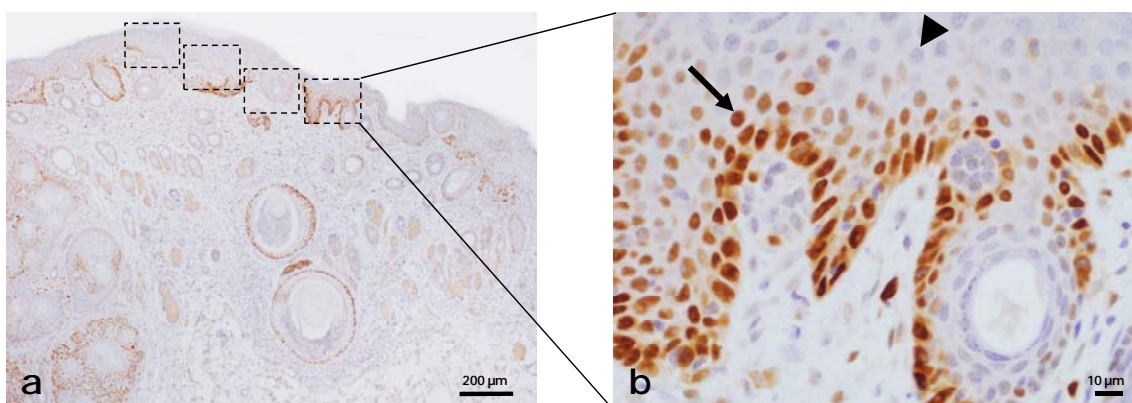


Figura 20| Metodología del análisis cuantitativo de la expresión de marcadores. El análisis cuantitativo de la expresión de marcadores en la epidermis se realizó a partir de imágenes de microscopía. Para cada una de las condiciones de estudio citadas anteriormente, se escogieron cuatro imágenes pertenecientes a cuatro animales distintos, capturadas a 4 aumentos. De cada una de esas imágenes a 4 aumentos (a), se seleccionaron aleatoriamente 4 campos consecutivos a 40 aumentos (b), sobre los que se efectuaron los conteos de células positivas (*flecha*) y negativas (*cabeza de flecha*) para cada marcador (4 campos 40X = 0,57 mm² de epidermis).

C.8 Extracción de proteínas y análisis de la expresión por Western blot

La extracción de proteínas de las muestras de piel se realizó utilizando TriPure™ Isolation Reagent (Roche), una solución monofásica de fenol y tiocianato de guanidina que permite aislar ARN, ADN y proteínas totales de una misma muestra en un único paso por separación de fases. Para ello, el tejido (entre 50 y 100 mg de muestra) fue disgregado con ayuda de un bisturí y homogeneizado en 1 ml de la solución TriPure mediante un homogeneizador Polytron (PT 1200 E, Kinematica). Para separar las fases, se añadió cloroformo (Merck) al homogeneizado y, tras su centrifugación, se procedió al aislamiento de las proteínas a partir de la fase orgánica inferior. Para ello, se añadió etanol absoluto (Panreac), se centrifugó, se añadió isopropanol (Merck) al sobrenadante y, finalmente, se volvió a centrifugar con el fin de precipitar las proteínas. El precipitado se lavó con hidrócloruro de guanidina (Sigma) 0,3 M en etanol al 95% y con etanol absoluto. Finalmente, el precipitado se resuspendió en SDS (Sodio Dodecilo Sulfato, Panreac) 1% en agua.

La concentración de proteínas de los extractos obtenidos de cada una de las muestras fue determinada mediante el método de cuantificación colorimétrico basado en el ácido bicinonínico (BCA Protein Assay Kit, Pierce).

Los extractos se diluyeron posteriormente en tampón Laemmli (BioRad) y las electroforesis se realizaron en geles de acrilamida/bisacrilamida al 7,5, 10 y 12% en condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE), con un soporte “Miniprotean” (BioRad). Posteriormente, las proteínas fueron transferidas a membranas de Immobilon-P (Millipore). Las membranas se bloquearon en PBS-Tween al 0,1% con leche en polvo desnatada al 5% durante toda la noche y a 4°C. Después se incubaron con los anticuerpos primarios (Tabla 8) diluidos en la misma solución de bloqueo durante 2 h a temperatura ambiente, se lavaron con Tween al 0,1% en PBS y se incubaron con el correspondiente anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa (Tabla 9), durante 1 h a temperatura ambiente. El revelado se llevó a cabo mediante quimioluminiscencia (kit ECL Plus, Amersham) y utilizando el sistema de alta definición ChemiDoc^{TR} XRS+ (Bio-Rad). Las bandas correspondientes a las diferentes proteínas fueron digitalizadas utilizando los programas Photoshop CS5 Extended, versión 12.0 (Adobe Systems Inc., USA) e Image Lab versión 3.0.1 (Bio-Rad Laboratories).

C.9 Anticuerpos

Los anticuerpos empleados se recogen en la Tabla 9, en la que se indica el tipo de ensayo para el que se ha utilizado cada uno de ellos.

Anticuerpos 1º	Análisis
anti-PCNA (Calbiochem)	IHQ
anti-p53 (Novocastra)	IHQ
anti-ciclina D1 (Cell Signaling)	IHQ
anti-ciclina B1 (Cell Signaling)	WB
anti-ciclina E1 (Cell Signaling)	WB
anti-ERK1/2 (Cell Signaling)	WB
anti-fosfo-ERK1/2 (Cell Signaling)	WB
anti- α -tubulina (Sigma)	WB (control de carga)

Anticuerpos 2º	Análisis
anti-rabbit IgG Horseradish peroxidase linked (Amersham)	WB
anti-mouse IgG Horseradish peroxidase linked (Amersham)	WB
antisuero biotinilado/streptavidina-peroxidasa (Zymed)	IHQ
EnVision™ Flex/HRP (Dako)	IHQ

Tabla 8 | Anticuerpos utilizados en Western blot (WB) e inmunohistoquímica (IHQ).

C.10 Extracción de ARN y análisis de expresión por *microarrays*

La obtención de ARN a partir de las muestras de piel del lomo se realizó mediante una extracción orgánica con TriPure™ Isolation Reagent (Roche) (descrito en el apartado anterior) seguida de una purificación en columna (RNeasy Mini kit, QIAGEN) a partir de la fase superior incolora obtenida de la extracción y siguiendo las recomendaciones de la casa comercial. Se incluyó el tratamiento con DNasa (RNase-Free DNase Set, Quiagen) durante el proceso de extracción para evitar la contaminación con ADN genómico.

La concentración de ARN, así como su pureza (ratio A260:A280 $\geq 1,8$), se determinaron mediante espectrofotometría (Nanodrop ND1000, Nanodrop Technologies). Además, para asegurar una buena calidad de ARN extraído, se comprobó la presencia de las dos bandas de ARN ribosómico de 28S y 18S, bien definidas, con ratio 2:1. Esto se hizo mediante geles de agarosa con formaldehído, en los que se cargaron las muestras previamente diluidas en tampón de carga con azul de bromofenol y bromuro de etidio. Para verificar la presencia de dichas bandas de ARN ribosómico se observó la fluorescencia del bromuro de etidio utilizando un transiluminador de luz UV.

El análisis de expresión génica a gran escala se llevó a cabo mediante matrices o *arrays* (Agilent Technologies). Para ello, en primer lugar y con el objetivo de seleccionar aquellas muestras válidas para este tipo de análisis, se realizó un estudio de integridad del ARN utilizando el bioanalizador 2100® (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA). Los distintos ARNs extraídos se separaron mediante electroforesis en gel de agarosa y, utilizando un software específico, se obtuvo un resultado cualitativo y cuantitativo reflejado en los correspondientes electroferogramas (perfiles de picos). En ellos, además de la concentración de ARN total de la muestra, se indica el estado de los ARN ribosómicos 5S, 18S y 28S (Fig. 21B).

La relación 18S/28S es utilizada para caracterizar el estado del ARN de la muestra y se expresa mediante un algoritmo denominado RIN (número de integración del ARN, *RNA Integrity Number*). Los valores del RIN oscilan entre el 0 y el 10, donde el 0 corresponde a un ARN totalmente degradado (Fig. 21A) y el 10 a un ARN en condiciones óptimas (Fig. 21B).

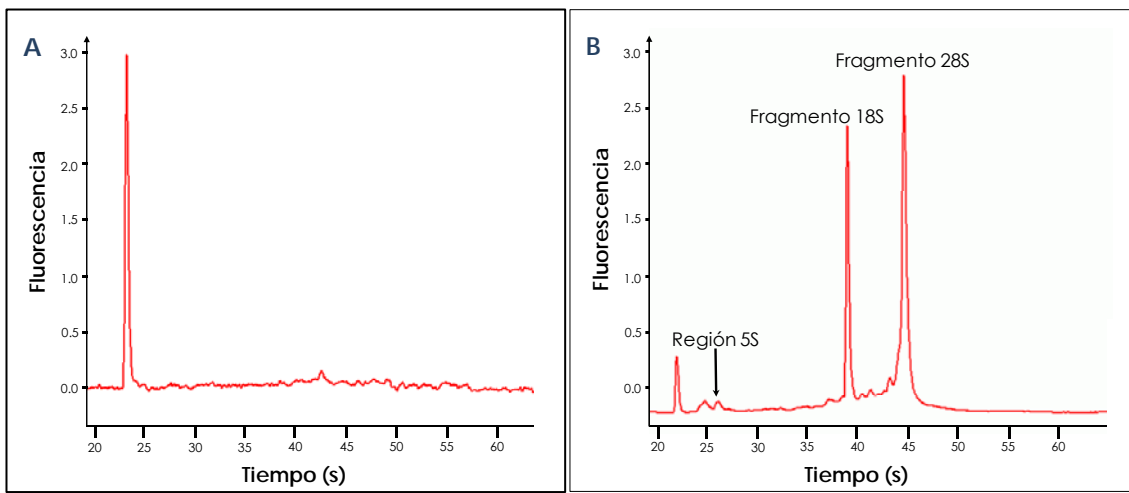


Figura 21 | Electroferogramas resultantes del análisis de integridad de muestras de ARN. (A) Electroferograma correspondiente a un ARN fuertemente degradado (RIN=1); (B) Electroferograma correspondiente a un ARN íntegro (RIN=10).

Los valores RIN correspondientes a las distintas muestras de ARN fueron calculados a partir de sus respectivos electroferogramas. En base a que en estudios genómicos se recomienda un valor RIN mínimo de 7, para los estudios de arrays de expresión únicamente se utilizaron aquellas muestras cuyo RIN fue igual o superior a 7.

Los *arrays* de expresión se llevaron a cabo utilizando una plataforma de expresión *Whole Mouse Genome Oligonucleotide Microarray* de formato 4x44k y el kit de marcaje Low-Input Quick Amp Labeling One Color® (Agilent Technologies, Inc., Santa clara, CA).

En cuanto al análisis bioinformático de los resultados, los datos obtenidos fueron extraídos mediante la versión 10.7.3.1 del software Feature Extraction y normalizados mediante la versión 11.5 del software de análisis GeneSpringGx, utilizando la normalización estándar sugerida por el proveedor para este tipo de *arrays*.

Tanto la obtención de los valores RIN de las muestras como los *arrays* de expresión y el análisis bioinformático fueron realizados por la empresa Nimgenetics (Madrid, España), siguiendo los protocolos indicados por la casa Agilent.

C.11 Análisis estadístico

Todas las pruebas estadísticas se llevaron a cabo utilizando la versión 20.0 del paquete estadístico SPSS Statistics (IBM®).

La aparición de lesiones en el tiempo en los distintos tratamientos se describió utilizando un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, discerniendo entre tres rangos distintos de tamaño de lesión: lesiones con diámetro inferior o igual a 2 mm, lesiones con diámetro entre 2 y 5 mm y lesiones con diámetro superior o igual a 5 mm. Las comparaciones por pares se llevaron a cabo mediante la prueba de Log-Rank, con un nivel de significación fijado en $P < 0,05$.

La cantidad de lesiones acumuladas en cada grupo experimental al final del experimento (semana 32), fue contrastada utilizando el análisis bivalente de Kruskal-Wallis y, posteriormente, el test U de Mann-Whitney para realizar las comparaciones múltiples. En ambas pruebas estadísticas se fijó el nivel de significación en $P < 0,05$.

La cuantificación de la expresión inmunohistoquímica de marcadores en la epidermis de los grupos *Control*, *UV* y *UV-TFD*, se validó mediante el análisis bivalente de Kruskal-Wallis y el test U de Mann-Whitney para las comparaciones múltiples, fijando también el nivel de significación en $P < 0,05$.

En cuanto a los datos obtenidos por Western blot, los resultados se expresaron en todos los casos como valores medios \pm el error estándar. El análisis estadístico de las diferencias se llevó a cabo utilizando el test t de Student para muestras independientes (*: $P < 0,1$; **: $P < 0,05$; ***: $P < 0,01$).

En el caso de los *arrays* de expresión, para determinar la significación estadística de las diferencias de expresión génica entre los distintos tratamientos, se realizaron estudios de comparación entre los grupos mediante la prueba T de student para datos emparejados, con la corrección para comparaciones múltiples de Benjamin Hochberg y la FDR (*False Discovery Rate*). Se consideró que un gen se encuentra diferencialmente expresado entre las condiciones de estudio cuando la $FDR < 0,05$ y el *Fold-Change* (tasa de cambio en expresión génica) es superior a 2.

D. RESULTADOS

D.1 Producción de PpIX en la epidermis

La evaluación de la producción *in vivo* de PpIX en la epidermis de los ratones se basó en la detección de la fluorescencia roja de este compuesto al ser excitado con luz UV.

En primer lugar, con el objetivo de comprobar si la producción endógena de PpIX era detectable bajo luz de excitación UV, se fotografió un grupo de ratones control, no apreciándose fluorescencia roja sobre la superficie dorsal del lomo (Fig. 22a). Seguidamente, a este mismo grupo de ratones se les administró Metvix® de forma tópica sobre la superficie dorsal del lomo (durante 2 horas y en oscuridad). En este caso, sí pudo observarse la señal fluorescente homogéneamente distribuida por la piel del lomo, lo que indicó la producción de PpIX a partir de MAL por parte de los queratinocitos (Fig. 22b).

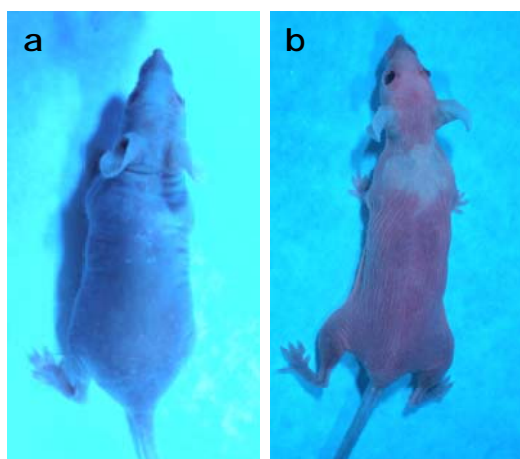


Figura 22| Producción endógena de PpIX en ratones control antes y después de la aplicación de Metvix®. Previamente a la incubación con Metvix®, no se apreció fluorescencia roja correspondiente a la producción endógena de PpIX. Tras aplicar Metvix®, se observó señal fluorescente homogéneamente distribuida por la superficie dorsal del lomo.

Por último, se analizó la producción PpIX en piel sometida a irradiación con luz UV. Para ello, a lo largo del experimento, se fotografiaron ratones que habían recibido diferentes dosis de luz UV (6.930, 8.990, 10.790 y 12.050 mJ/cm²) y a los que, se les aplicó Metvix® tópicamente sobre la piel del lomo (Fig. 23). En general, se observó una fluorescencia intensa, de distribución variable en función de la dosis de UV acumulada. Así, en los ratones con dosis acumuladas más bajas (6.930 y 8.990 mJ/cm²), esta distribución fue heterogénea, concentrándose en regiones concretas del lomo probablemente correspondientes a zonas de precancerización y lesiones incipientes. Cuando las dosis acumuladas fueron mayores (10.790 y 12.050 mJ/cm²), la señal fluorescente presentó una distribución homogénea en toda la superficie dorsal del

lomo, con excepción de la zona media, donde se localizan lesiones cutáneas más desarrolladas y clínicamente visibles.

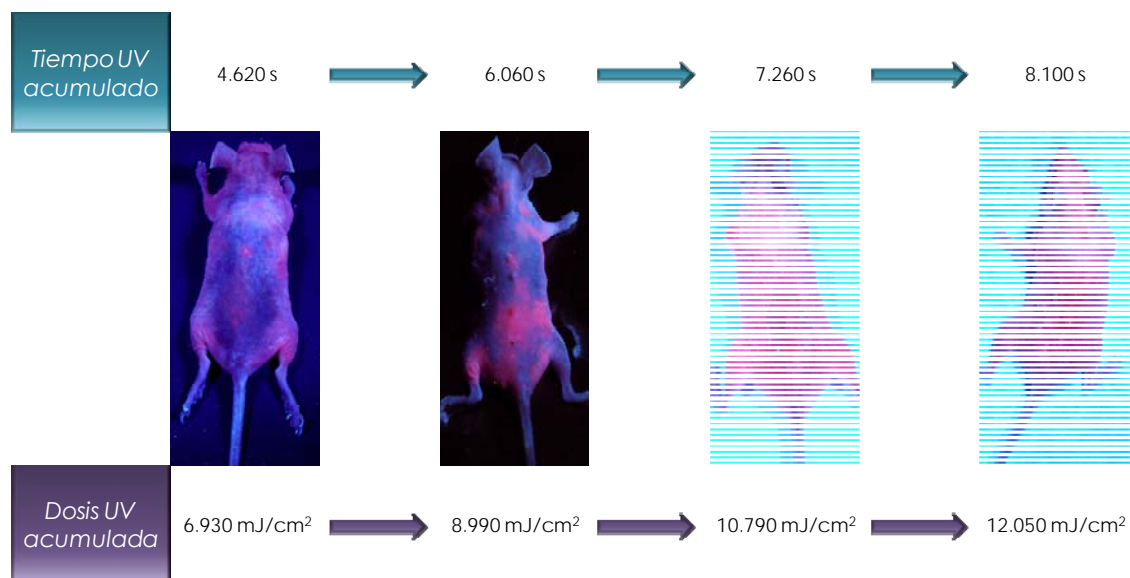


Figura 23 | Producción *in vivo* de PpIX en ratones irradiados con luz UV y tratados con Metvix®. La señal de fluorescencia obtenida tras la incubación con Metvix® es más intensa en la epidermis previamente expuesta a luz UV. Con dosis de UV acumuladas de 6.930 y 8.990 mJ/cm², la señal fluorescente presenta una distribución heterogénea sobre la epidermis, concentrándose en determinadas zonas de precancerización y lesiones incipientes. La distribución de la señal resultó más homogénea con dosis mayores de UV (10.790 y 12.050 mJ/cm²), siendo en estos casos especialmente patente en la zona media del lomo.

D.2 Evolución de las lesiones inducidas por la luz UV

D.2.1. Análisis del proceso de aparición de las lesiones

La inducción de tumores cutáneos se llevó a cabo sometiendo a los animales de los grupos *UV-Luz roja*, *UV-Metvix®*, *UV* y *UV-TFD* a 3 sesiones semanales de exposición a luz UV durante un total de 26 semanas. A lo largo del experimento se realizaron evaluaciones semanales, determinándose el momento de aparición de las lesiones y su evolución (ver [Anexo I](#)). Concretamente, en cada evaluación se registró el número total de ratones en cada grupo, cuántos de ellos presentaban lesiones clínicamente visibles en la zona expuesta a luz UV (piel del lomo) y el número total de las mismas. Todos estos datos aparecen resumidos en la [Tabla 9](#).

	Evaluaciones														
	Semana 1			Semana 4			Semana 8			Semana 12			Semana 16		
	R	T	N	R	T	N	R	T	N	R	T	N	R	T	N
Control	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
UV-Luz roja	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
UV-Metvix®	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
UV	0	0	2	0	0	2	0	0	2	1	1	2	3	3	2
UV-TFD	0	0	2	0	0	2	0	0	2	1	1	2	3	5	1
Sesiones de TFD	<div> <div>▲</div> <div>▲</div> <div>▲</div> <div>▲</div> <div>▲</div> <div>▲</div> </div>														

Tabla 7| Evolución del número de lesiones en cada uno de los grupos experimentales. Se muestra un resumen de los datos recogidos en las evaluaciones realizadas a lo largo del experimento, en las que se contabilizaron, para cada tratamiento, el número total de ratones (N), el número total de ratones con lesión (RT) y el número total de lesiones (T). Se indican también los momentos puntuales en los que se aplicó TFD al grupo UV-TFD y luz roja o Metvix® a los grupos correspondientes (UV-Luz roja y UV-Metvix®, respectivamente).

Las primeras lesiones aparecieron en la superficie dorsal del lomo de los animales pertenecientes a los grupos *UV* y *UV-TFD* después de 12 semanas de irradiación con luz UV, momento en el cual la dosis de UV acumulada era de 6.210 mJ/cm². Transcurridas 4 semanas a partir de este punto y con una dosis de UV acumulada de 8.190 mJ/cm², todos los grupos experimentales irradiados presentaron lesiones clínicamente visibles.

A partir de este momento, tanto el número de ratones con lesiones como el número de lesiones por ratón aumentaron de forma progresiva en todos los grupos expuestos a luz UV, haciéndose más notable dicho incremento a lo largo de las últimas 8 semanas de experimentación.

Al término de las 27 semanas de irradiación con luz UV todos los animales de los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®] presentaban lesiones, mientras que en el grupo *UV-TFD* habían desarrollado lesiones el 80% de los ratones.

A lo largo de las últimas 5 semanas del experimento (semana 32), período durante el cual los animales permanecieron sin recibir ningún tipo de tratamiento, el número total de lesiones se incrementó de forma abrupta, principalmente en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®]. Así, el número de lesiones clínicas en dichos grupos duplicó aproximadamente al estimado en el momento de la interrupción de la irradiación con luz UV. Al término del experimento, el 100% de los ratones de los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®] y el 90% de los ratones del grupo *UV-TFD* habían desarrollado lesiones.

La [Fig. 24](#) muestra esta evolución descrita del proceso de aparición de las lesiones en los distintos grupos experimentales en base a las variables *Rat1* (nº de ratones con lesión/ nº total de ratones) y *Rat2* (nº de lesiones/ nº total de ratones) (ver [Anexo I](#))

El análisis de *Rat1* mostró un aumento notable, en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®], del número de ratones que desarrollaron lesiones entre las semanas 20 y 27 del experimento. En este último momento, todos los ratones pertenecientes a los tres grupos citados presentaban lesiones (*Rat1*= 1,00). En el caso del grupo *UV-TFD*, sin embargo, el porcentaje de animales en los que habían aparecido lesiones no alcanzó el 100% al término del experimento (*Rat1*= 0,90).

En cuanto a *Rat2*, a partir de la semana 24 y, fundamentalmente, durante las últimas 5 semanas de experimentación, se observó un aumento más brusco del número medio de lesiones por ratón en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®], en comparación con el grupo *UV-TFD*. Al final del experimento, los valores de *Rat2* en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®] fueron más de dos veces superiores a los del grupo *UV-TFD*.

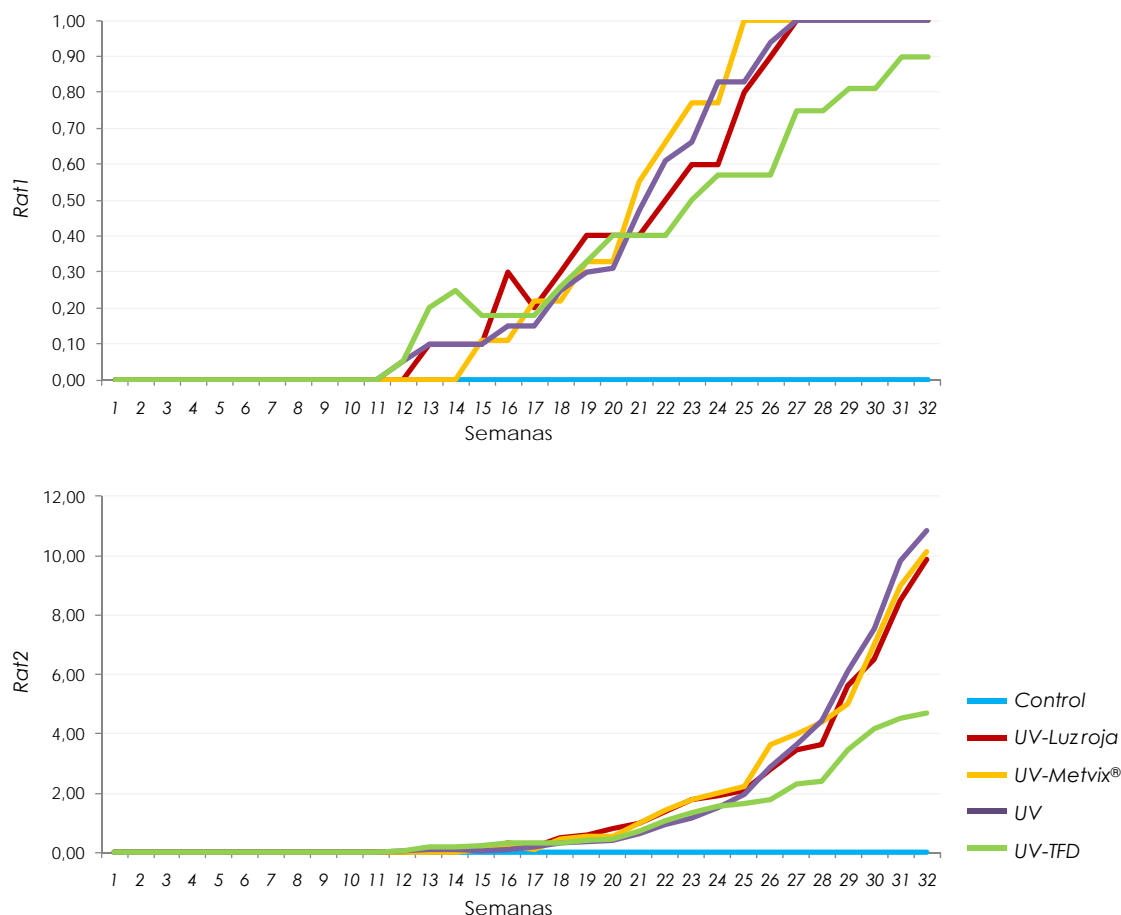


Figura 24 | Evolución de la aparición de lesiones generadas por exposición crónica a luz UV. El proceso de aparición de las lesiones se representa a través de la evolución temporal, en cada grupo experimental, de las variables $Rat1$ (número de ratones que presentan lesión/número total de ratones) y $Rat2$ (número de lesiones/número total de ratones). Al término del experimento, en los grupos UV, UV-Luz roja y UV-Metvix® todos los ratones presentaron lesiones visibles ($Rat1 = 1$), lo que no sucedió en el grupo UV-TFD ($Rat1 = 0,90$). Asimismo, los valores de $Rat2$ para los grupos UV, UV-Luz roja y UV-Metvix® son más de dos veces superiores al del grupo UV-TFD.

D.2.2. Análisis del aspecto clínico de las lesiones

La aplicación de las primeras exposiciones a luz UV ocasionó la aparición de zonas eritematosas (enrojecimiento cutáneo) en la piel dorsal del lomo de todos los ratones fotoexpuestos. Inicialmente, se trató de un eritema leve y difuso que no persistía de una sesión de irradiación a la siguiente. La acumulación progresiva de UV condujo a la formación de eritemas más persistentes y marcados, localizados de forma mayoritaria en la zona media del lomo.

Las regiones cutáneas eritematosas mostraron un aspecto irregular, en algunos casos se formaron costras y/o escamas y, en muchas ocasiones, se apreciaron áreas de tejido ligeramente sobreelevado o engrosado. Asimismo, en la piel circundante al

eritema, aparecieron arrugas prominentes. Las regiones cutáneas eritematosas mostraron un aspecto irregular, formándose en algunos casos costras y/o escamas y apreciándose, en muchas ocasiones, áreas de tejido ligeramente sobreelevado o engrosado. Asimismo, en la piel circundante al eritema aparecieron arrugas prominentes.

Hacia la semana 12 del experimento, como se ha citado, aparecieron las primeras lesiones clínicamente visibles, de aspecto verrucoso, pequeño tamaño y localizadas en áreas eritematosas o próximas a éstas. Durante el período de tiempo subsiguiente, concretamente entre las semanas 13 y 17, aproximadamente un 30% de estas lesiones iniciales experimentaron un proceso espontáneo de reversión. El resto de lesiones se mantuvieron y fueron aumentando su volumen de forma progresiva, al mismo tiempo que se producía la formación de nuevas lesiones (Figs. 25 y 26).

En los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix®* (Fig. 25), a partir de la semana 24 (momento en el cual se da el mayor incremento en el número de lesiones), se observaron lesiones de mayor tamaño, muchas de las cuales mostraban una superficie cubierta por una “costra escamosa”. En la recta final del experimento, aproximadamente durante las últimas 4-5 semanas, la piel dorsal del lomo de estos ratones presentaba múltiples lesiones de diferentes diámetros, la mayoría de ellas acumuladas fundamentalmente en la zona media. Además, a parte de la mencionada costra escamosa, en muchas lesiones se observó ulceración superficial, en ocasiones de carácter sangrante.

En los animales pertenecientes al grupo *UV-TFD* (Fig. 26), en las últimas semanas de experimentación, la mayoría de lesiones desarrolladas fueron de pequeño tamaño, exofíticas, de aspecto verrucoso y distribuidas de forma aislada por la superficie dorsal (Fig. 26, ratón C). Excepcionalmente presentaron “costra escamosa” o ulceración. Fue frecuente, también, la aparición de tejido cicatricial y engrosado en la zona media del lomo (Fig. 26, ratón B). Además, en general, la piel dorsal mostró una mejoría clínica en comparación con lo observado en semanas previas, sin detectarse la presencia de las arrugas surgidas durante las primeras semanas de irradiación (Fig. 26, ratón A).

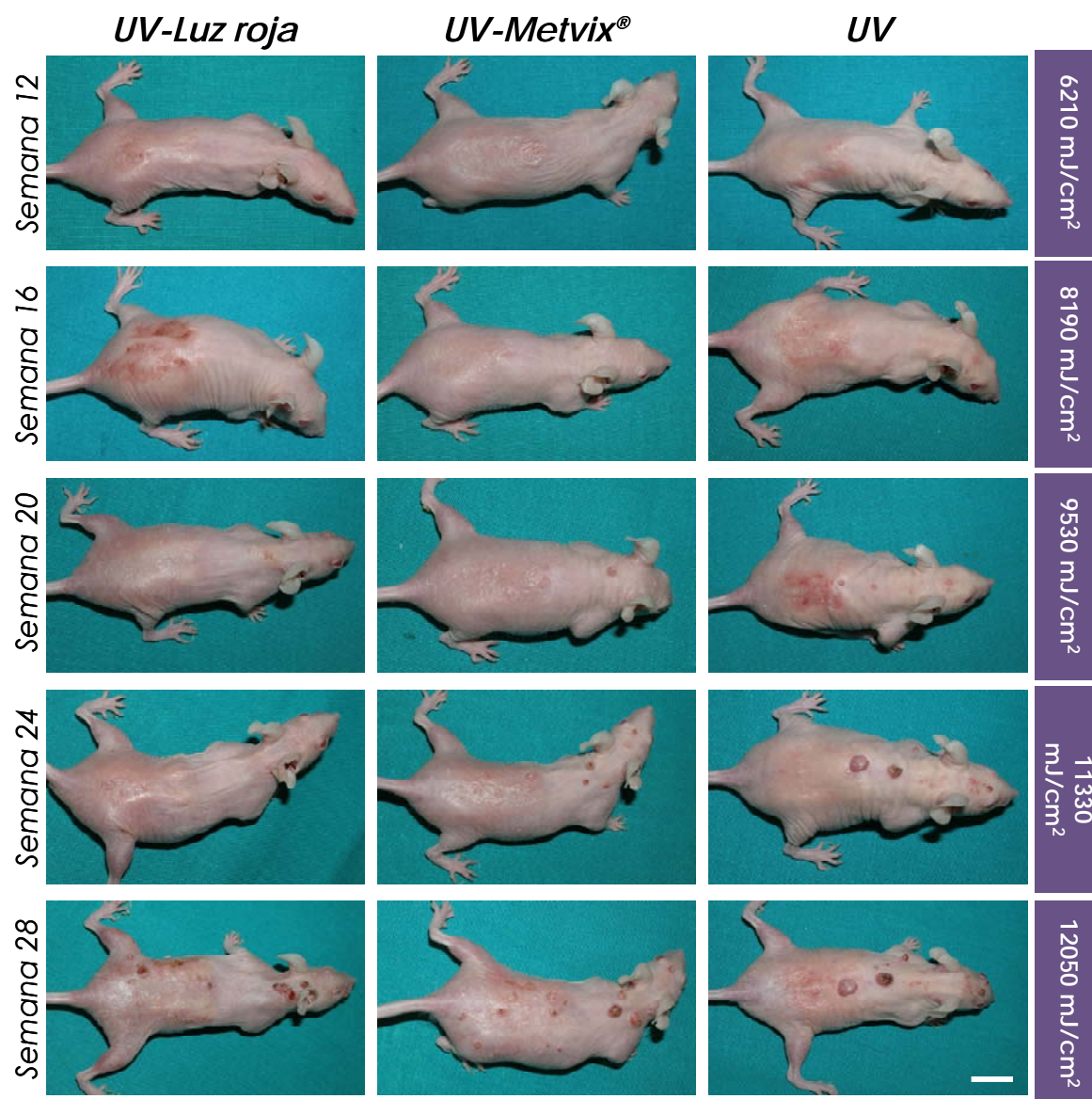


Figura 26 | Aspecto clínico de las lesiones en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix®*. Las irradiaciones con luz UV indujeron, durante las primeras semanas de experimentación, la aparición de zonas eritematosas y tejido engrosado en la piel dorsal del lomo de estos ratones. En torno a la semana 12 se desarrollaron las primeras lesiones, pequeñas y de aspecto verrucoso, algunas de las cuales revirtieron. Entre la semana 24 y el término del experimento, las lesiones persistentes aumentaron en tamaño y aparecieron nuevas lesiones, acumulándose preferencialmente en la zona media del lomo y mostrando, muchas de ellas, ulceración superficial sangrante (barra de escala: 1 cm).

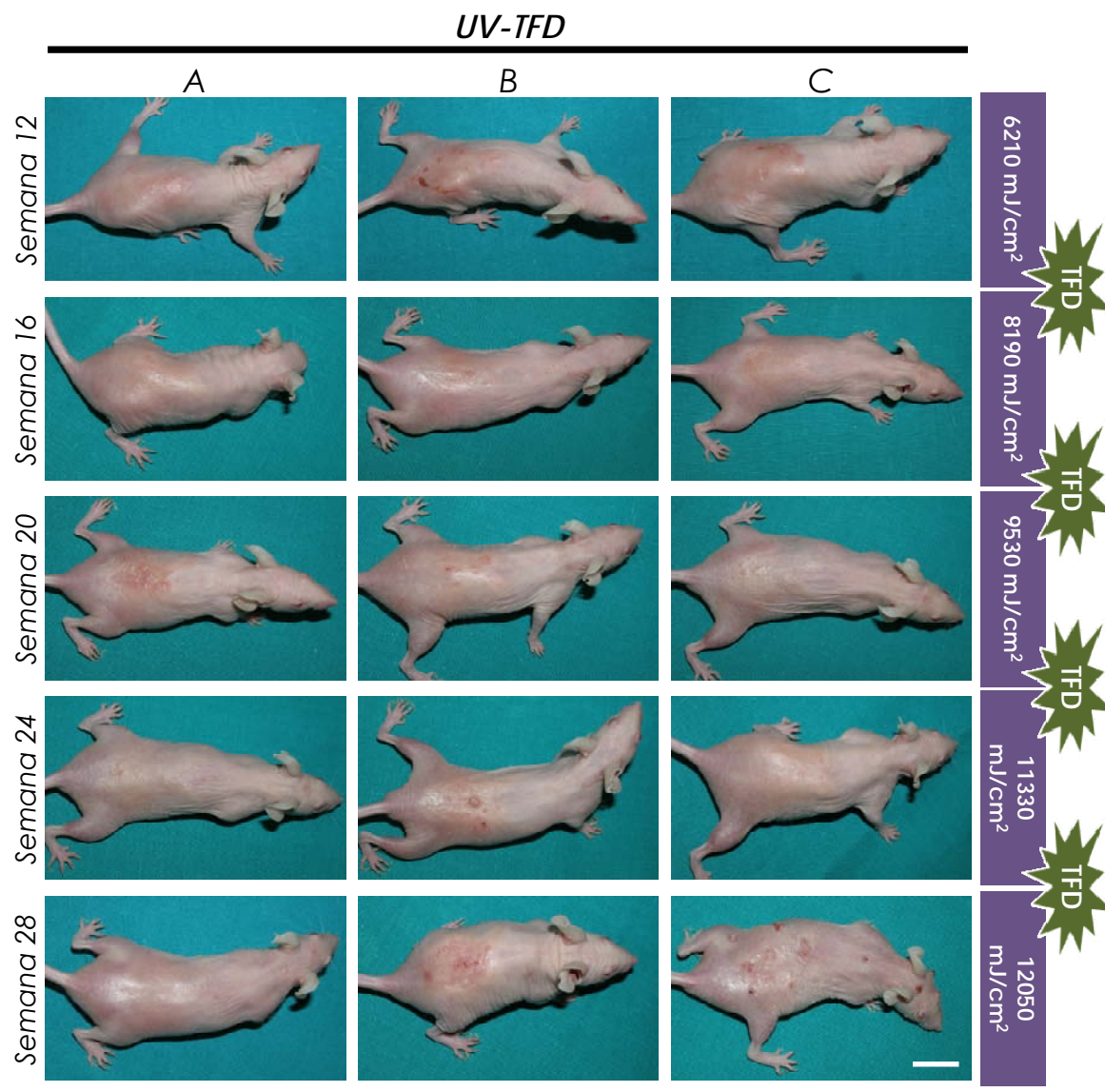


Figura 26 | Aspecto clínico de las lesiones en el grupo UV-TFD. En las primeras semanas de experimentación, la exposición a luz UV dio lugar a la aparición de eritema y tejido engrosado en la piel dorsal del lomo de los ratones de este grupo. Las primeras lesiones clínicamente visibles, de pequeño tamaño y aspecto verrucoso, se desarrollaron en la semana 12, a partir de la cual comenzaron a aplicarse las distintas sesiones de TFD de forma simultánea a las irradiaciones con luz UV. Desde este momento hasta el final del experimento, algunas de estas lesiones iniciales revirtieron y, en general, la piel experimentó una mejoría en su aspecto clínico (ratón A). En algunos casos se observó la aparición de tejido cicatricial en la zona media del lomo (ratón B). Las lesiones que persistieron fueron, en su mayoría, de pequeño tamaño, distribuidas de forma dispersa sobre el lomo de los ratones (ratón C) (barra de escala: 1 cm).

D.2.3. Análisis del tamaño de las lesiones desarrolladas

Con el objetivo de analizar la evolución de las lesiones en función de su tamaño, se realizó una clasificación de las mismas en tres categorías distintas, basadas en rangos de medida del diámetro y según los criterios publicados por de Gruijl y van der Leun (1991) y Yanofsky y colaboradores (2011). Una primera categoría englobó las lesiones cuyo diámetro era igual o inferior a los 2 mm, histológicamente correspondientes a papilomas benignos incipientes, de carácter verrucoso. En una segunda categoría se clasificaron aquellas lesiones con un diámetro comprendido entre los 2 y los 5 mm, correspondientes a papilomas en estadios más avanzados hacia la progresión a CCEs. En la última categoría se incluyeron lesiones con diámetro igual o superior a los 5 mm, correspondientes a CCEs.

De esta forma, también se evaluó, a lo largo de todo el experimento y en cada uno de los grupos, la proporción de lesiones y su tamaño. Todos estos resultados están recogidos en la [Tabla 10](#), en la que puede observarse que, hasta la semana 16 del experimento (dosis de UV acumulada de 8.190 mJ/cm²), todas las lesiones desarrolladas presentaban un diámetro inferior a 2 mm. A lo largo de las 4 semanas siguientes, los diámetros de estas lesiones aumentaron y en algunos casos se situaron entre los 2 y los 5 mm. Alrededor de la semana 20 (9.530 mJ/cm²), en el grupo *UV*, apareció la primera lesión del proceso cuyo diámetro superaba los 5 mm.

Ya en la semana 24, todos los grupos experimentales mostraron alguna lesión de diámetro superior a 5 mm. Desde este momento hasta el final del experimento, en general, aumentó el número de lesiones de las tres categorías. En los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®] se incrementó fundamentalmente el número de lesiones con diámetro entre 2 y 5 mm y, en el grupo *UV-TFD*, el de lesiones con diámetro igual o inferior a 2 mm.

Al final del experimento, en los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix* entre el 50 y el 60% de las lesiones desarrolladas presentaron un diámetro de entre 2 y 5 mm. Sin embargo, en el grupo *UV-TFD*, cerca del 60% de las lesiones cutáneas tenían un diámetro igual o inferior a 2 mm. En cuanto a la presencia de lesiones de tipo CCE (diámetro igual o superior a 5 mm), correspondientes a estadios avanzados del desarrollo carcinogénico, fue superior en el caso de los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix*[®] (entre el 15% y el 20% del total del lesiones), en comparación con el grupo *UV-TFD*, en el que este tipo de lesiones fueron excepciones (menos de un 6% del total de lesiones desarrolladas) ([Tabla 11](#)).

Evolución del tamaño de las lesiones																		
	Semana 12			Semana 16			Semana 20			Semana 24			Semana 28			Semana 32		
	N	≤ 2	2-5	N	≤ 2	2-5	N	≤ 2	2-5	N	≤ 2	2-5	N	≤ 2	2-5	N	≤ 2	2-5
			≥ 5			≥ 5			≥ 5			≥ 5			≥ 5			≥ 5
Control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UV-Luz roja	0	0	0	3	2	1	0	8	1	7	0	19	3	14	2	33	3	21
UV-Metvix®	0	0	0	1	1	0	0	5	3	2	0	18	8	9	1	35	10	19
UV	1	1	0	3	2	1	0	8	4	3	1	27	4	20	3	71	25	36
UV-TFD	1	1	0	5	5	0	0	7	6	1	0	22	14	7	1	29	15	12
Sesiones de TFD																		

Tabla 6| **Evolución del tamaño de las lesiones en cada uno de los grupos experimentales.** La presente tabla muestra el número de lesiones desarrolladas por cada uno de los grupos a partir del momento de aparición de las mismas (semana 12) y hasta el término del experimento, atendiendo a su tamaño (diámetro en mm). Las lesiones fueron clasificadas en tres grupos en función de unos rangos de diámetro previamente establecidos: lesiones cuyo diámetro fue inferior a 2 mm, lesiones con diámetro comprendido entre los 2 y los 5 mm y lesiones de diámetro superior a 5 mm. Al mismo tiempo, se indican los puntos de aplicación de TFD al grupo UV-TFD y luz roja o Metvix® a los grupos UV-Luz roja y UV-Metvix®.

Tratamiento	Nº total de ratones	Nº total de lesiones	Lesiones ≤ 2 mm	Lesiones 2 – 5 mm	Lesiones ≥ 5 mm
Control	10	0	0	0	0
UV-Luz roja	8	79	19 (24,05%)	47 (59,49%)	13 (16,46%)
UV-Metvix®	8	81	21 (25,93%)	48 (59,26%)	12 (14,81%)
UV	14	152	47 (30,92%)	82 (53,95%)	23 (15,13%)
UV-TFD	11	52	30 (57,69%)	19 (36,54%)	3 (5,77%)

Tabla 11 | Número de lesiones clínicas y tamaño de las mismas. La tabla ofrece información sobre el número de lesiones presentes en cada grupo al final del experimento en función de su tamaño: lesiones con un diámetro ≤ 2 mm, lesiones con un diámetro de entre 2 y 5 mm y lesiones con un diámetro ≥ 5 mm. Asimismo, se especifican los porcentajes en relación al total de lesiones en cada grupo.

En la **Fig. 27**, se muestran los valores de *Rat2* (número medio de lesiones por ratón) para cada rango de tamaño en cada grupo experimental al final del experimento.

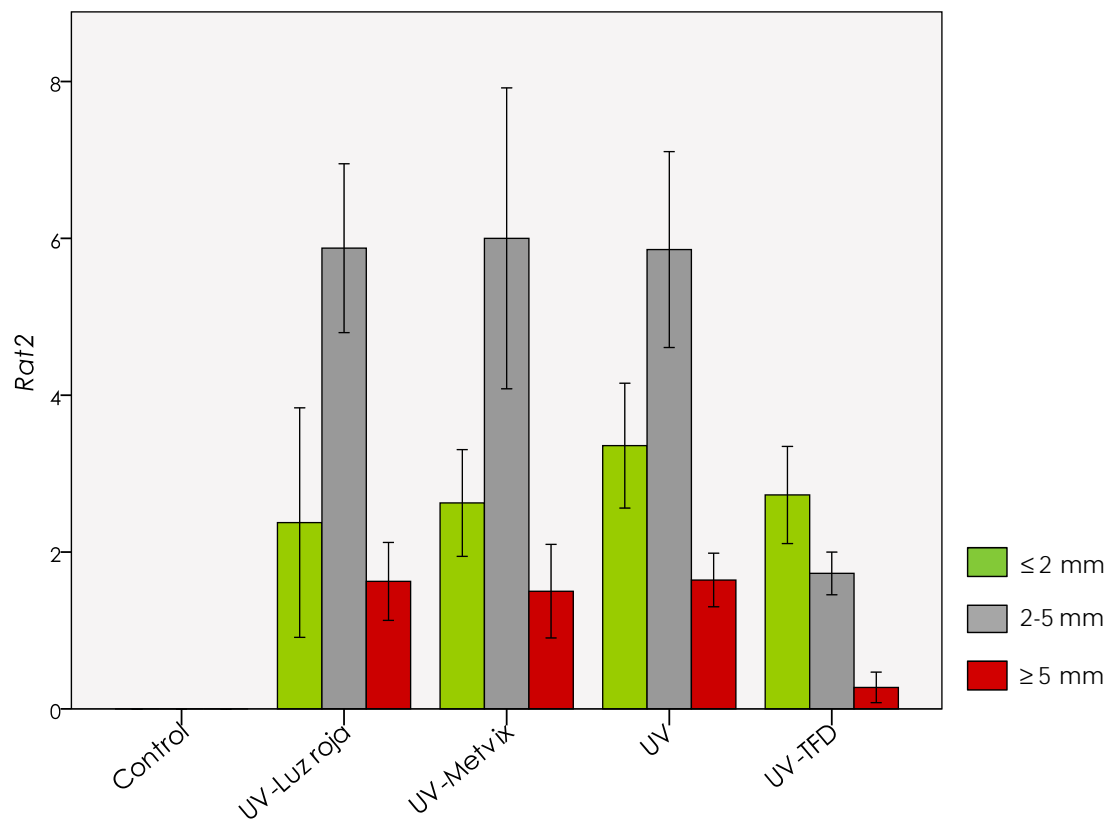


Figura 27 | Número medio de lesiones por ratón (*Rat2*) en función del tamaño de lesión. Se muestran los valores de *Rat2* para cada rango de tamaño de lesión, en cada uno de los grupos y al final del experimento. Los animales no tratados con TFD desarrollaron fundamentalmente lesiones de 2-5 mm de diámetro, rango de tamaño para el que los valores de *Rat2* son más altos. Por el contrario, los animales del grupo UV-TFD desarrollaron principalmente lesiones con diámetros ≤ 2 mm. En cuanto a los valores de *Rat2* para lesiones con diámetro ≥ 5 mm, en los grupos UV-Luz roja, UV-Metvix® y UV fueron entre 5 y 6 veces superiores a los del grupo UV-TFD.

El desarrollo en el tiempo de las lesiones de cada una de las tres categorías en los animales sometidos a los distintos tratamientos se estudió utilizando un análisis de Kaplan Meier de supervivencia libre de lesiones ([Fig. 28](#)).

En cuanto a la aparición de lesiones de diámetro inferior a 2 mm, las comparaciones por pares llevadas a cabo mediante la prueba de Log-Rank ($P<0,05$) indicaron la existencia de diferencias significativas únicamente entre el grupo *Control*, (cuyos animales permanecieron libres de lesiones hasta el final del proceso) y el resto de grupos.

En el caso de lesiones de diámetro entre 2 y 5 mm, esta misma prueba estadística estableció, además, diferencias significativas entre los grupos *UV* y *UV-TFD*. En este último, los animales mostraron un retraso en la aparición de lesiones de dicho diámetro.

En cuanto al desarrollo de lesiones con diámetro superior a 5 mm, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos *UV-TFD* y *Control*. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas entre el grupo *UV-TFD* y el resto de grupos irradiados con luz UV. Los ratones tratados con TFD, como se aprecia en la [Fig. 28](#), mostraron un retraso evidente en la aparición de lesiones de tipo carcinomatoso, en comparación con los animales pertenecientes a los grupos *UV*, *UV-Metvix®* y *UV-Luz roja*. La aparición de este tipo de lesiones no fue significativamente diferente entre estos tres últimos grupos.

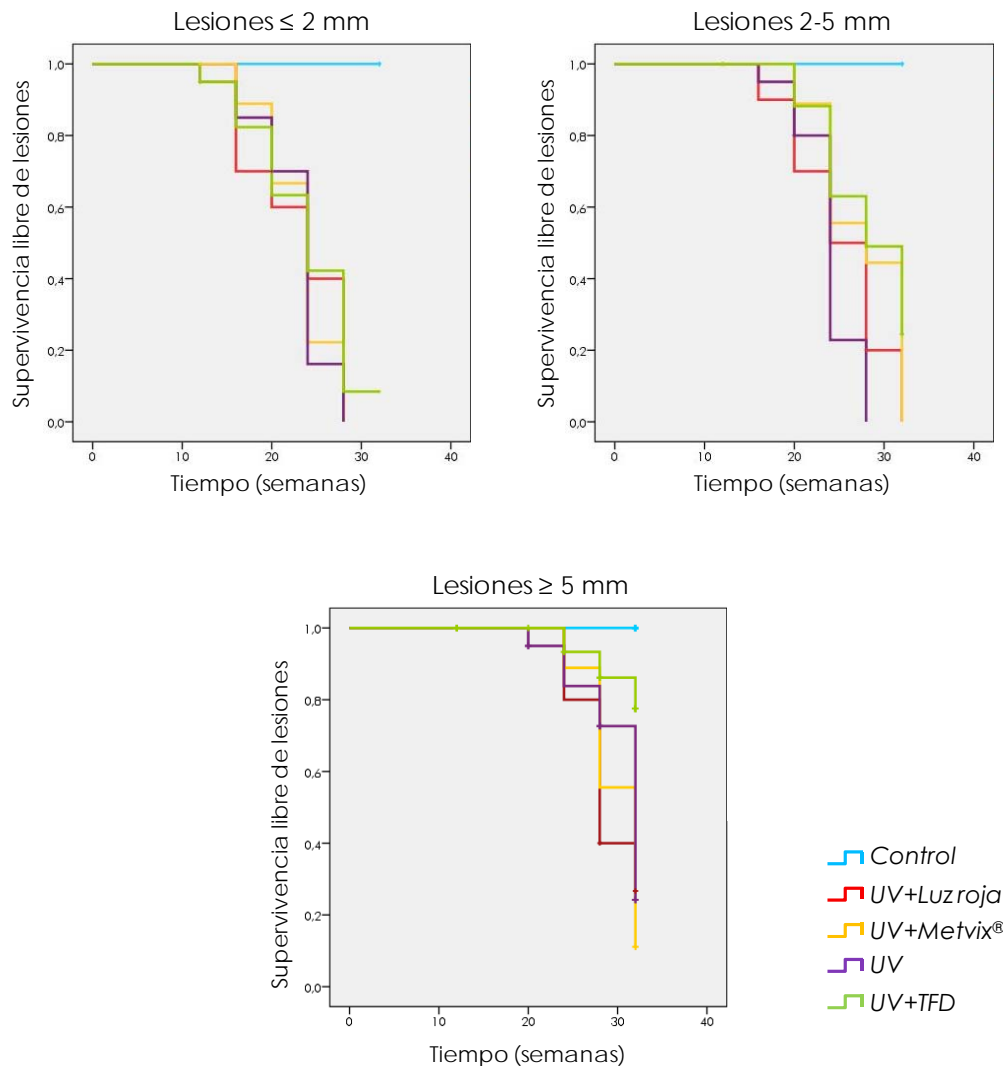


Figura 28 | Diagramas de supervivencia libre de lesiones de Kaplan Meier.

Con el objetivo de evaluar las posibles diferencias en cuanto al número de lesiones acumuladas por los animales de los distintos grupos al término del experimento, se llevó a cabo, en primer lugar, un análisis de Kruskal-Wallis. En este estudio se tuvieron en cuenta cuatro variables distintas: número total de lesiones, número de lesiones con diámetro inferior o igual a 2 mm, número de lesiones con diámetro entre 2 y 5 mm y número de lesiones con diámetro superior o igual a 5 mm. El resultado indicó la existencia de diferencias significativas entre los distintos tratamientos ($P < 0,05$), tanto en el número total de lesiones acumuladas como en el número de lesiones de cada uno de los rangos de diámetro establecidos.

Partiendo de esta base, se contrastaron las variables citadas utilizando el test U de Mann Whitney. Esta prueba permitió establecer la existencia de diferencias significativas ($P < 0,05$) entre el grupo *UV-TFD* y los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix®*. En general, se produjo un mayor acúmulo de lesiones en los grupos no

tratados con TFD, exceptuando aquellas lesiones con diámetro inferior o igual a 2 mm, cuya distribución no mostró diferencias significativas entre los grupos mencionados.

Asimismo, en cuanto al número de lesiones cutáneas acumuladas con diámetro igual o superior a 5 mm, el grupo *UV-TFD* no resultó ser significativamente diferente del grupo *Control*. Finalmente, los grupos irradiados con luz UV y no tratados con TFD no mostraron diferencias significativas para ninguna de las variables.

Todos estos resultados parecen indicar que la aplicación de TFD podría ejercer un efecto protector sobre la inducción de lesiones por radiación UV y, más aún, sobre la progresión de lesiones incipientes (benignas) hacia lesiones agresivas, con mayor capacidad invasiva.

D.3 Estudio histológico de la piel

Los efectos sobre la piel de los ratones SKH-1 causados por la exposición a luz UV y por los tratamientos fotodinámicos fueron evaluados mediante el análisis de secciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina (Figs. 29, 30 y 31).

La epidermis de los ratones del grupo *Control* (Fig. 29a-a') está constituida únicamente por dos o tres capas de células, entre las que se distinguen claramente la capa basal o germinativa y la capa córnea superficial. Los estratos granuloso y espinoso, por el contrario, están peor definidos y no siempre pueden apreciarse.

En general, la exposición a luz UV dio lugar a la aparición de alteraciones morfológicas en la epidermis, similares a las descritas por Yanofsky y colaboradores (2011). En dichas alteraciones, con diferente grado de agresividad, se observó representado todo el espectro del desarrollo neoplásico. Así, en la epidermis de los ratones pertenecientes al grupo UV aparecieron áreas engrosadas o hiperplásicas (Fig. 30b), originadas por un incremento en el número de queratinocitos. Este aumento de grosor sucedió fundamentalmente en el estrato espinoso (acantosis).

También el estrato córneo epidérmico experimentó engrosamiento, mostrando áreas de hiperqueratosis. Algunas de esas zonas de estrato córneo engrosado presentaban células anucleadas (ortoqueratosis), mientras que en otras pudieron observarse queratinocitos que habían retenido los núcleos, los cuales aparecían picnóticos (paraqueratosis) (Fig. 29b').

Rodeadas por zonas de hiperplasia epidérmica, se apreciaron lesiones benignas de tipo papilomatoso y carácter exofítico (Figs. 29c y 29d). En mayor o menor grado, estas lesiones exhibían un patrón característico de elongación y proyección de

las papilas dérmicas hacia la superficie. Se observaron también distintos grados de displasia epidérmica (Figs. 29c' y 29d'), alteración caracterizada por variaciones atípicas en la forma, tamaño y disposición de los queratinocitos, lo que se traduce en una pérdida de la estratificación normal de la epidermis.

Determinadas zonas mostraron lesiones de carácter maligno o carcinomas de tipo CCE. Estos carcinomas presentaron, en general, una displasia basal muy marcada y diferentes grados de invasividad. Se pudieron detectar carcinomas escamosos *in situ*, en los que la lámina basal que subyace a la epidermis se mostró definida y los queratinocitos alterados quedaron confinados en la epidermis (Figs. 30e-e'). En otros carcinomas de carácter más invasivo la lámina basal apareció interrumpida, con la consecuente penetración de nidos de queratinocitos alterados hacia la dermis papilar (Figs. 30f-f'). Por último, se observó una variante de CCE con mayor grado malignización que las anteriores, el CCEsr (Fig. 30g). En esta forma más agresiva se apreció una proliferación celular simultánea de células epiteliales malignas y células fusiformes de tipo sarcomatoso, las cuales penetraron a través de la lámina basal de forma individual. En estos casos, la invasión alcanzó la dermis reticular y, en ocasiones, el tejido muscular subcutáneo (Fig. 30g').

En términos generales, la aplicación de tratamientos fotodinámicos de forma simultánea a las irradiaciones con luz UV minimizó los efectos descritos resultantes de la exposición a radiación UV. La epidermis de los ratones pertenecientes al grupo *UV-TFD* manifestó alteraciones más leves y una mayor tendencia a conservar una estratificación aparentemente normal (Fig. 31a-a'), de forma muy similar a la observada en el grupo *Control*.

En regiones concretas de la epidermis, fundamentalmente localizadas hacia la zona media de la piel dorsal del lomo, se observó hiperplasia (Fig. 31b-b'). En algunos casos, estas zonas de epidermis engrosada estaban asociadas a la presencia de tejido cicatricial.

Además de hiperplasia epitelial, también tuvo lugar la aparición de lesiones papilomatosas (Fig. 31c). En algunas de ellas pudo detectarse cierto grado de displasia epidérmica, fundamentalmente localizada en el estrato basal (Fig. 31c').

En los grupos *UV-Metvix®* y *UV-Luz roja*, al igual que en el grupo *UV*, se detectaron alteraciones correspondientes a diferentes etapas del proceso de fotocarcinogénesis: áreas hiperplásicas, hiperqueratosis y lesiones papilomatosas y carcinomas con diferente capacidad invasiva y grado variable de displasia epidérmica. No se detectaron, por tanto, efectos adicionales atribuibles a la aplicación aislada de *Metvix®* sobre la piel de los ratones o a la irradiación de la misma con luz roja sin previa incubación con el FS.

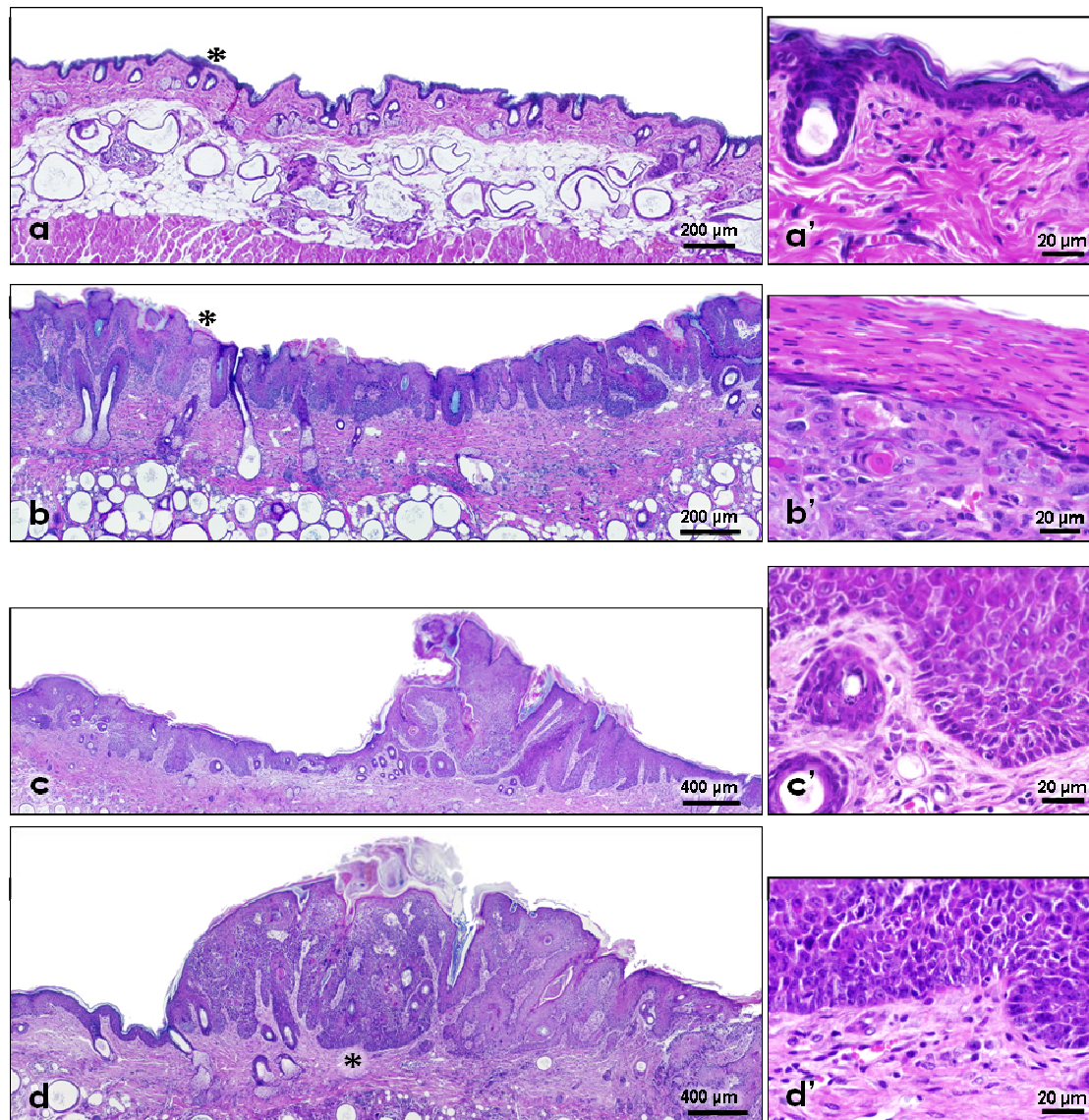


Figura 29 | Alteraciones morfológicas inducidas por la radiación UV en la epidermis. Los efectos de la luz UV en la piel de ratones pertenecientes a los grupos UV, UV-Luz roja y UV-Metvix® fueron similares. La exposición a luz UV ocasionó irregularidades en el grosor de la epidermis que, en condiciones normales (a y detalle en a'), suele estar constituida por dos o tres capas celulares. Así, se observaron zonas hiperplásicas, con distintos grados de engrosamiento epidérmico (b). El estrato córneo experimentó engrosamiento en áreas concretas (hiperqueratosis), algunas de las cuales presentaban queratinocitos con núcleos picnóticos (paraqueratosis) (detalle en b'). Se observaron, asimismo, lesiones benignas de tipo papilomatoso (c y d), en las que pudo apreciarse cierto grado de displasia basal (detalles en c' y d').

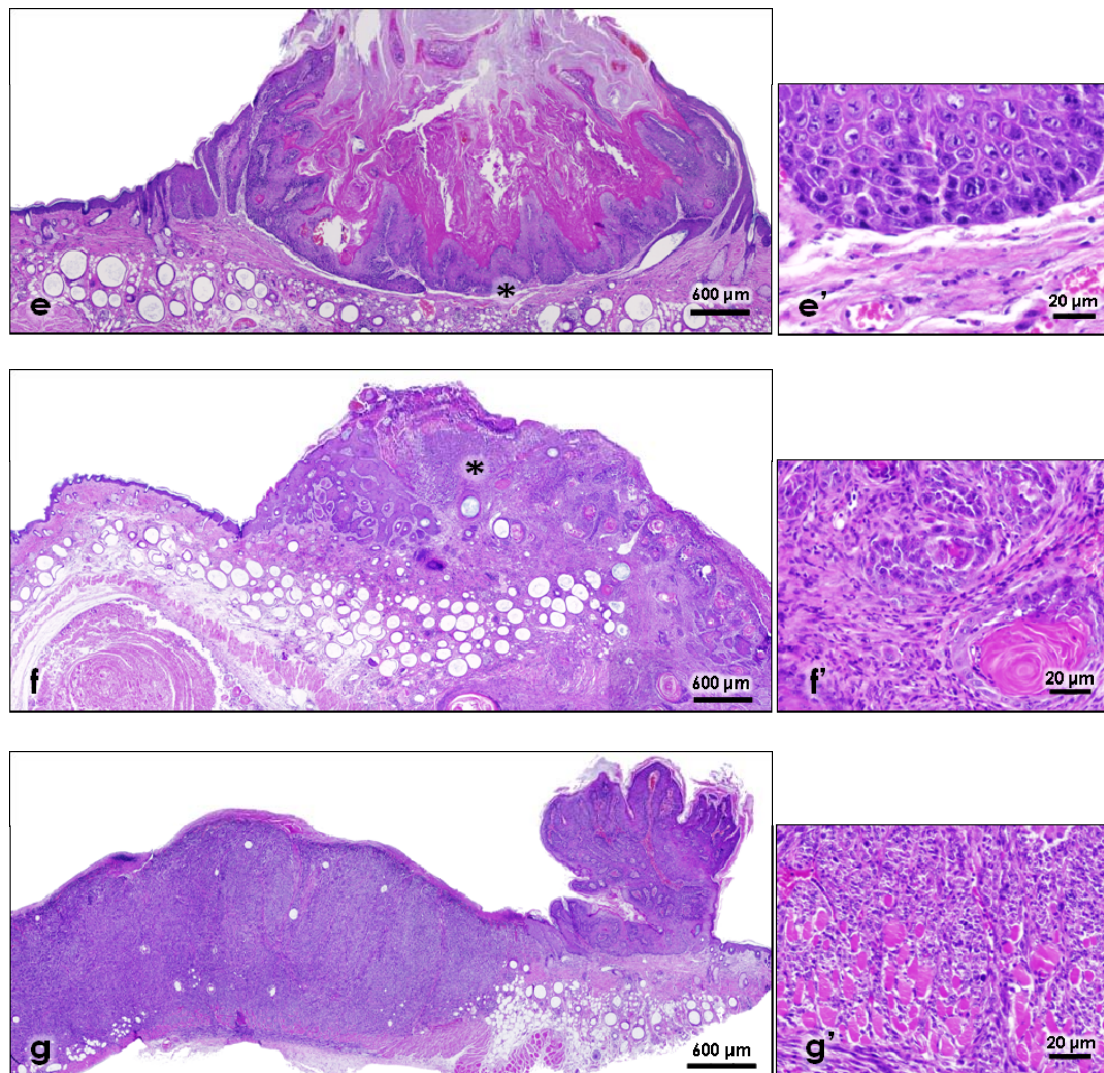


Figura 30 | Alteraciones morfológicas inducidas por la radiación UV en la epidermis. En los grupos UV, UV-Luz roja y UV-Metvix®, la luz UV también dio lugar a la aparición de lesiones carcinomatosas. Algunas de dichas lesiones correspondieron a CCEs *in situ*, no invasivos (e), en los que todavía se observó definida la unión dermo-epidérmica (detalle en e'). También se apreciaron CCEs de carácter invasivo (f), en los que la lámina basal apareció mal definida o ausente, lo que indicó la penetración de las células tumorales hacia la dermis (detalle en f'). Por último, aparecieron CCEs de tipo sarcomatoso o *spindle* (g), variantes muy agresivas y con potencial metastásico caracterizadas por la presencia de células fusiformes (detalle en g').

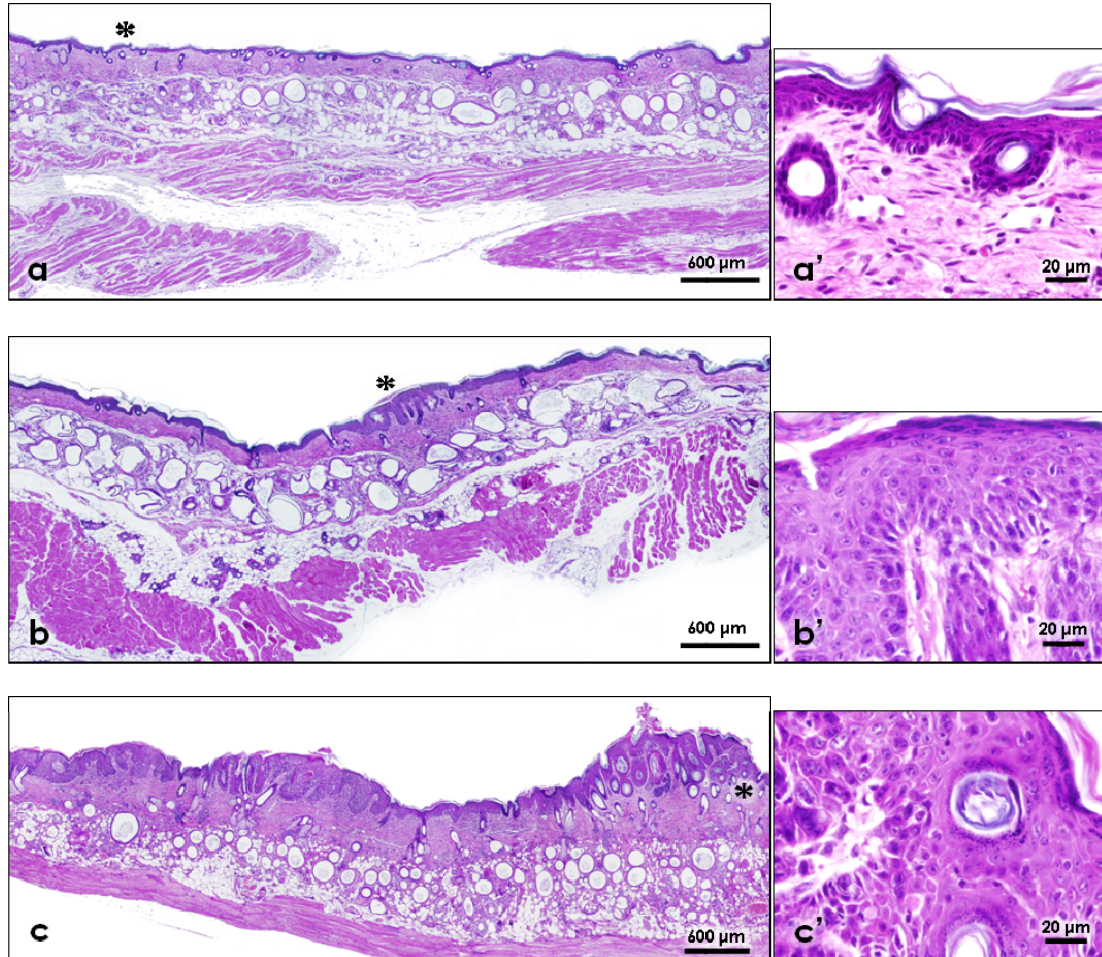


Figura 31 | Alteraciones morfológicas en epidermis irradiada con luz UV y sometida a TFD. La epidermis de los ratones del grupo UV-TFD, en general, conservó una estructura y una estratificación aparentemente normales (**a** y detalle en **a'**). En determinadas zonas se observó engrosamiento epidérmico o hiperplasia (**b** y detalle en **b'**), en ocasiones correspondiente a la formación de tejido cicatricial. Las lesiones de carácter papilomatoso desarrolladas (**c**) mostraron cierto grado de displasia basal (**c'**).

D.4 Análisis de expresión por *microarrays* de ARN

Para el análisis de expresión mediante *microarrays* de ARN, se tuvieron en cuenta las siguientes condiciones, de cada una de las cuales se escogieron 4 muestras pertenecientes a distintos animales:

- Piel en una situación fisiológica normal (grupo *Control*).
- Piel perteneciente a ratones del grupo *UV-TFD* en la que no aparecieron lesiones clínicas (*TFD-SL*).
- Piel perteneciente a ratones del grupo *UV-TFD* que experimentó hiperplasia (*TFD-H*).
- Piel perteneciente a ratones del grupo *UV* que presentó lesiones de tipo CCE (*UV-CCE*).

En la [Tabla 12](#) se muestran los valores RIN obtenidos de los ARNs aislados de cada una de las muestras, así como el valor de la ratio 260/280 que determina su pureza. En todos los casos, los valores RIN fueron iguales o superiores a 7 y las ratios A260:A280 superiores o iguales a 1,8, por lo que todas las muestras resultaron válidas para ser incluidas en el estudio.

Muestra	Ratio A260:A280	RIN	Valoración
<i>Control 1</i>	2,05	9,2	Óptima
<i>Control 2</i>	2,05	8,4	Óptima
<i>Control 3</i>	2,06	8,3	Óptima
<i>Control 4</i>	2,06	7,1	Óptima
<i>TFD-SL 1</i>	2,08	8,5	Óptima
<i>TFD-SL 2</i>	2,12	7,5	Óptima
<i>TFD-SL 3</i>	2,04	7	Óptima
<i>TFD-SL 4</i>	2,04	8,3	Óptima
<i>TFD-H 1</i>	2,05	8	Óptima
<i>TFD-H 2</i>	2,05	7,2	Óptima
<i>TFD-H 3</i>	2,12	8,5	Óptima
<i>TFD-H 4</i>	2,09	7,3	Óptima
<i>UV-CCE 1</i>	2,05	7,4	Óptima
<i>UV-CCE 2</i>	1,95	9,3	Óptima
<i>UV-CCE 3</i>	2,03	8,7	Óptima
<i>UV-CCE 4</i>	2,05	9,1	Óptima

Tabla 12 | Valores RIN y ratios A260:A280 correspondientes a los ARNs aislados a partir de las muestras de piel.

En la [Fig. 32](#) se muestran los electroferogramas correspondientes al valor RIN más bajo (perteneciente a una de las muestras de *TFD-SL*) y al valor RIN más alto (de una de las muestras *UV-CCE*). En ambos casos, se aprecia una buena definición de los picos de los ARN ribosómicos 18S y 28S.

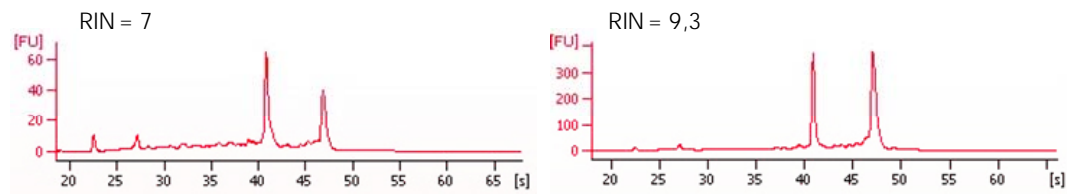


Figura 32 | Electroferogramas obtenidos del análisis RIN. Se muestran los electroferogramas correspondientes a la muestra de RNA con el valor RIN más bajo (RIN = 7) y la muestra con el valor más alto (RIN = 9,3). Los picos correspondientes a los ARN ribosómicos 18S y 28S se encuentran bien definidos en ambos casos.

En la matriz de expresión o *heat map* ([Fig. 33](#)), se representa el grado relativo de expresión génica en las muestras analizadas, utilizando el color rojo para indicar sobreexpresión, el verde para indicar expresión disminuida y el negro para grados de expresión intermedios. En las filas aparecen 50 genes representativos encontrados y las columnas corresponden a cada una de las 16 muestras analizadas.

Esta matriz ofrece una visión global de las diferencias de expresión génica a nivel de ARNm entre el *Control* y las restantes condiciones estudiadas. En general, las diferencias de expresión más intensas corresponden a la condición *UV-CCE*.

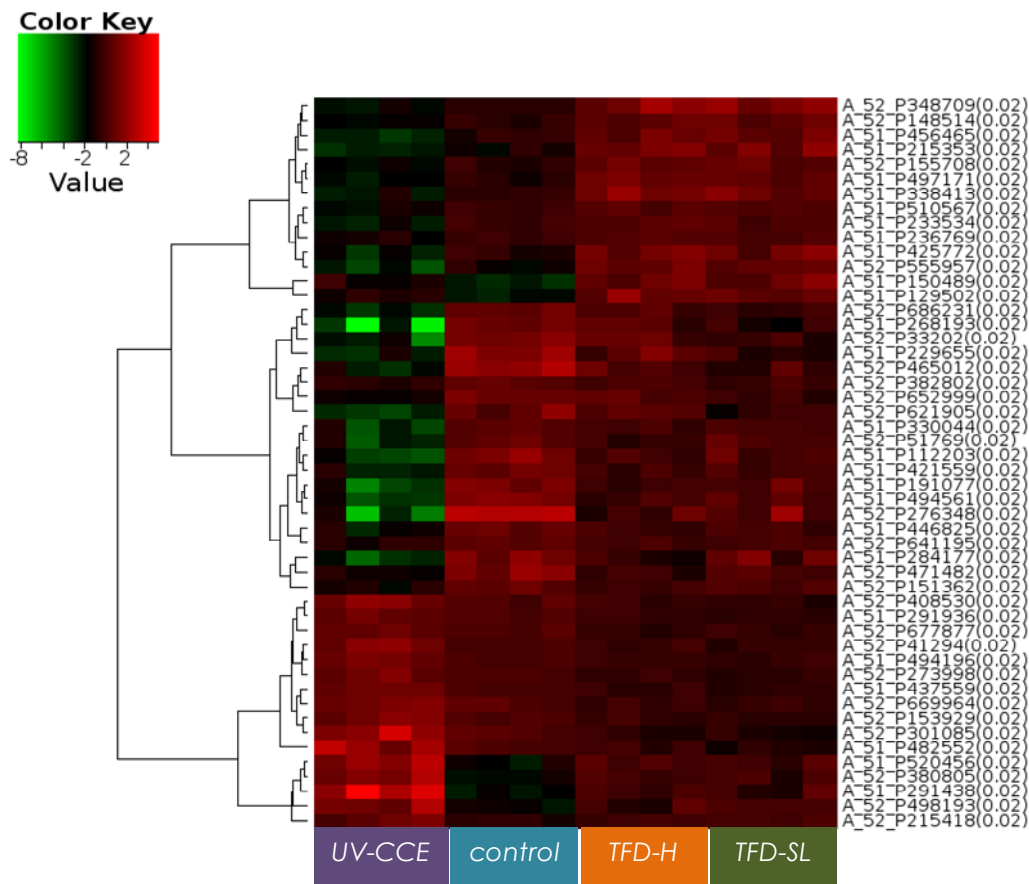
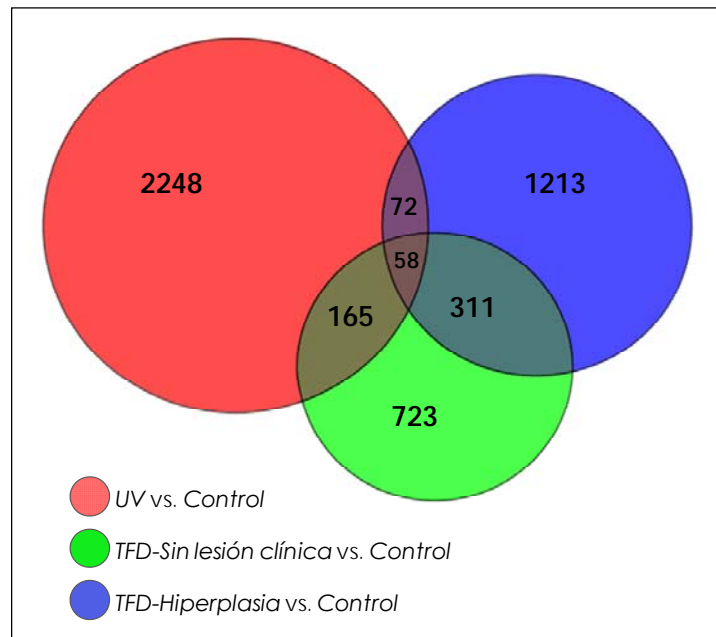


Figura 33 | Matriz de expresión génica. Se muestran las diferencias en la expresión de 50 genes representativos del análisis entre las distintas condiciones estudiadas (UV-CCE, TFD-H y TFD-SL con respecto al Control). Para cada uno de los genes, situados en las filas, el color rojo indica una expresión alta, el color verde una expresión baja y el color negro una expresión intermedia.

En la [Fig. 34](#) se representa, mediante un diagrama de Venn, el número de genes que resultaron significativamente alterados ($FC \geq 2/FC \leq -2$ y $P \leq 0,05$) al comparar las condiciones TFD-SL, TFD-H y UV-CCE con la condición Control. Así, en comparación con el control, UV-CCE presentó 2543 genes alterados, en TFD-H se encontraron 1654 genes alterados y en TFD-SL, 1257 genes alterados ([Fig. 34A](#)). La expresión de algunos de estos genes con respecto al Control resultó alterada en todas las condiciones, mientras que otros aparecen alterados sólo en algunas de ellas (ver [Anexo II](#)).



A: Genes totales alterados en cada comparación

<i>TFD-Sin lesión vs. Control</i>	$723 + 165 + 311 + 58 = 1257$ genes
<i>TFD-Hiperplasia vs. Control</i>	$1213 + 311 + 72 + 58 = 1654$ genes
<i>UV-CCE vs. Control</i>	$2248 + 165 + 72 + 58 = 2543$ genes

B: Genes alterados exclusivamente en cada comparación

<i>TFD-Sin lesión vs. Control</i>	723 genes
<i>TFD-Hiperplasia vs. Control</i>	1213 genes
<i>UV-CCE vs. Control</i>	2248 genes

C: Genes alterados comunes entre comparaciones

<i>TFD-Sin lesión vs. Control</i>		<i>UV-CCEvs. Control</i>		165 + 58 = 223 genes
<i>TFD-Sin lesión vs. Control</i>		<i>TFD-Hiperplasia vs. Control</i>		311 + 58 = 369 genes
<i>TFD-Hiperplasia vs. Control</i>		<i>UV-CCEvs. Control</i>		72 + 58 = 130 genes
<i>TFD-Sin lesión vs. Control</i>	<i>TFD-Hiperplasia vs. Control</i>	<i>UV-CCEvs. Control</i>		58 genes

Figura 34 | Genes significativamente alterados. El diagrama de Venn muestra el número de genes alterados en las comparaciones estudiadas: UV-CCE vs. Control, TFD-Sin lesión vs. Control y TFD-Hiperplasia vs. Control. **A:** Número de genes totales alterados en cada comparación, incluyendo los comunes con las otras comparaciones; **B:** Genes alterados en cada una de las comparaciones, sin incluir los comunes con las otras comparaciones, **C:** Genes comunes a dos de las comparaciones o a las tres.

Los valores de expresión de todos los genes significativamente alterados se cargaron en la aplicación IPA (*Ingenuity Pathways Analysis*, Ingenuity® Systems), con el objetivo de inferir las principales funciones moleculares y celulares y las rutas de señalización en las que se encontraban implicados (Tabla 13).

Entre las condiciones *UV-CCE* y *Control*, las funciones moleculares preferentemente alteradas fueron las asociadas al crecimiento y proliferación celular, seguidas por aquellas involucradas en la progresión del ciclo celular, movimiento celular, ensamblaje y organización celular o reparación y replicación del ADN. En cuanto a la comparación de *TFD-H* con respecto al *Control*, se alteraron funciones relacionadas con movimiento celular, muerte celular, señalización celular y morfología celular. Por último, entre las funciones alteradas en la condición *TFD-SL* con respecto al *Control*, se destacaron las implicadas en muerte celular, crecimiento y proliferación celular, movimiento celular y ensamblaje y organización celular.

<i>UV-CCE</i> vs. <i>Control</i>	Nº genes	<i>TFD-H</i> vs. <i>Control</i>	Nº genes	<i>TFD-SL</i> vs. <i>Control</i>	Nº genes
Crecimiento y proliferación celular	299	Movimiento celular	84	Muerte celular	113
Ciclo celular	177	Interacción y señalización célula-célula	61	Desarrollo celular	67
Movimiento celular	175	Muerte celular	54	Crecimiento y proliferación celular	65
Ensamblaje y organización celular	151	Morfología celular	42	Movimiento celular	59
Replicación, reparación y recombinación del ADN	104	Señalización celular	32	Ensamblaje y organización celular	33

Tabla 13 | Funciones moleculares y celulares con mayor número de genes significativamente alterados.

Cabe destacar que, en todas las comparaciones, la vía de señalización con más genes alterados fue la de *p53*.

En base a todos estos resultados, se realizó una selección de genes concretos (Tabla 14). Estos genes fueron *Ccnd1* (que codifica la proteína ciclina D1) *Ccne1* (que codifica la proteína ciclina E1), *Ccnb1* (que codifica la proteína ciclina E1) y *Trp53* (que codifica la proteína p53). Todos ellos se encuentran implicados en crecimiento y proliferación celular, regulación de ciclo celular, apoptosis y reparación de ADN. Su expresión a nivel de ARNm sólo se alteró de forma significativa en la condición *UV-CCE* con respecto al *Control*: *Ccnd1*, *Ccne1* y *Ccnb1* se sobreexpresaron, mientras que *Trp53* apareció subexpresado (Tabla 14). Por ello, con el objetivo de obtener más información sobre su comportamiento en piel tratada con TFD, se realizó un análisis

más detallado de su expresión proteica mediante técnicas de inmunohistoquímica y Western blot.

Gen	Proteína	Función	Expresión vs Control	FC	P
<i>Ccnd1</i>	ciclina D1	Regulador positivo de la transición G1-S del ciclo celular	Sobreexpresado	+ 3,3	0,037
<i>Ccne1</i>	ciclina E1	Regulador positivo de la transición G1-S del ciclo celular	Sobreexpresado	+ 3,7	0,027
<i>Ccnb1</i>	ciclina B1	Regulador positivo de la transición G2-M del ciclo celular	Sobreexpresado	+ 3,4	0,029
<i>Trp53</i>	p53	Control del crecimiento y la proliferación celular, apoptosis, reparación de ADN	Subexpresado	-7,2	0,026

Tabla 14 | Genes significativamente alterados seleccionados para los análisis de expresión de proteínas. FC: Fold Change (tasa de cambio).

D.5 Análisis de la expresión de proteínas

D.5.1. Estudio inmunohistoquímico de la expresión de marcadores

D.5.1.2. Evaluación del índice de proliferación celular: PCNA

Una de las principales características que diferencian a las células tumorales de las células normales es su proliferación descontrolada, con independencia de señales externas. En este sentido, la valoración del índice de proliferación celular constituye un marcador pronóstico en procesos neoplásicos (de Sousa *et al.*, 2009).

PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) es un marcador biológico estrechamente relacionado con el proceso de proliferación celular. Se trata de una proteína nuclear cuyas funciones principales están asociadas a la replicación y reparación del ADN (actuando como cofactor de la ADN polimerasa delta). PCNA se localiza fundamentalmente en el núcleo durante la fase S temprana del ciclo celular (o fase de replicación del ADN).

La detección mediante inmunohistoquímica de este marcador en la epidermis de los ratones del grupo *Control* siguió un patrón en el que los núcleos positivos se restringían principalmente a la capa basal, con mayor actividad proliferativa (Fig. 35a). Este patrón de expresión se vio alterado en la epidermis de los ratones pertenecientes a los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix®*. Así, en zonas hiperplásicas, se apreció un incremento de la expresión de PCNA en núcleos de queratinocitos situados tanto en la capa basal como en capas suprabasales (Fig. 35b). En lesiones de tipo papilomatoso

(Figs. 35c y detalle en c'), los núcleos PCNA-positivos estaban presentes en toda la epidermis, fundamentalmente en aquellas regiones de la lesión más próximas a la dermis. En lesiones de tipo CCE (Figs. 35d y detalle d') también se encontraron núcleos positivos en todo el espesor de la lesión. Por último, en aquellas variantes de tipo CCESr, las cuales mostraban ruptura de la lámina basal (Figs. 35e y detalle e'), los queratinocitos fusiformes positivos para PCNA invadían también la dermis.

En la epidermis de los ratones tratados del grupo *UV-TFD* (Fig. 36), en general, se observó un patrón de expresión de PCNA similar al mostrado por la epidermis *control* (Fig. 36a), con núcleos inmunorreactivos localizados de forma prioritaria en la capa basal (Fig. 36b). En regiones tisulares engrosadas (Fig. 36c) se detectó también un ligero aumento de expresión de este marcador, visualizándose núcleos positivos en queratinocitos del estrato suprabasal. El aumento de expresión fue más notable en las formaciones papilomatosas, que mostraron marcaje prácticamente en toda la epidermis, de forma similar a lo observado en lesiones papilomatosas de los grupos expuestos a luz UV pero no expuestos a TFD (Figs. 36d y detalle d').

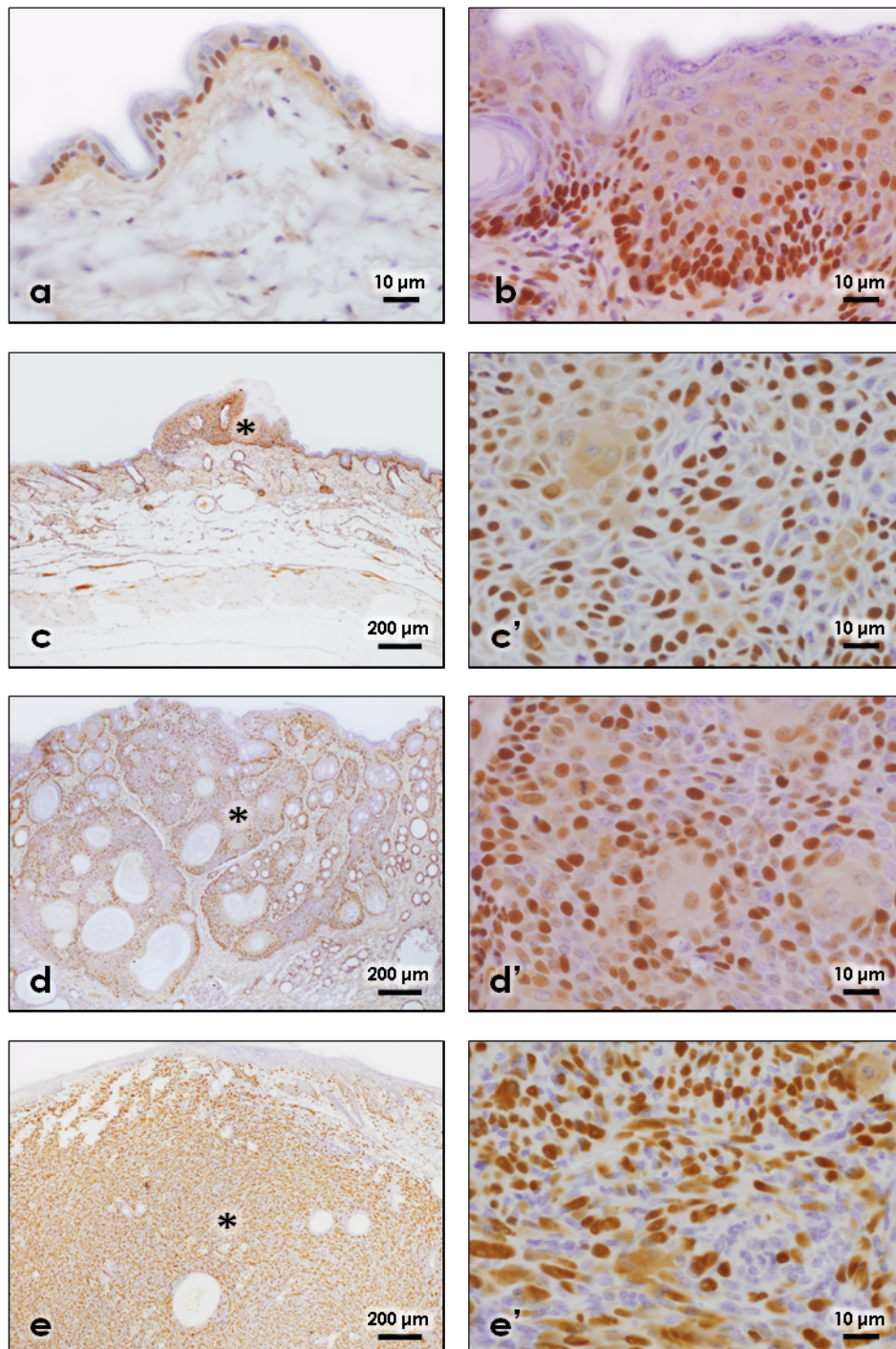


Figura 35 | Expresión de PCNA en epidermis sometida a irradiación con luz UV y no tratada con TFD. En la epidermis de ratones control (a), los núcleos positivos para PCNA se observaron fundamentalmente en el estrato basal. Sin embargo, en aquellos grupos de ratones que fueron expuestos a radiación UV (UV-Luz roja, UV-Metvix® y UV), se produjeron alteraciones en este patrón de expresión. Así, en regiones con hiperplasia epidérmica (b), se encontraron núcleos PCNA-positivos tanto en la capa basal como en capas suprabasales. En lesiones papilomatosas (c y detalle en c') y de tipo CCE (d y detalle en d') se observó la expresión de este marcador en todo el espesor de la lesión. Y en los casos de CCE de tipo sarcomatoso (e y detalle en e'), la presencia de núcleos positivos se extendió hacia la dermis subyacente.

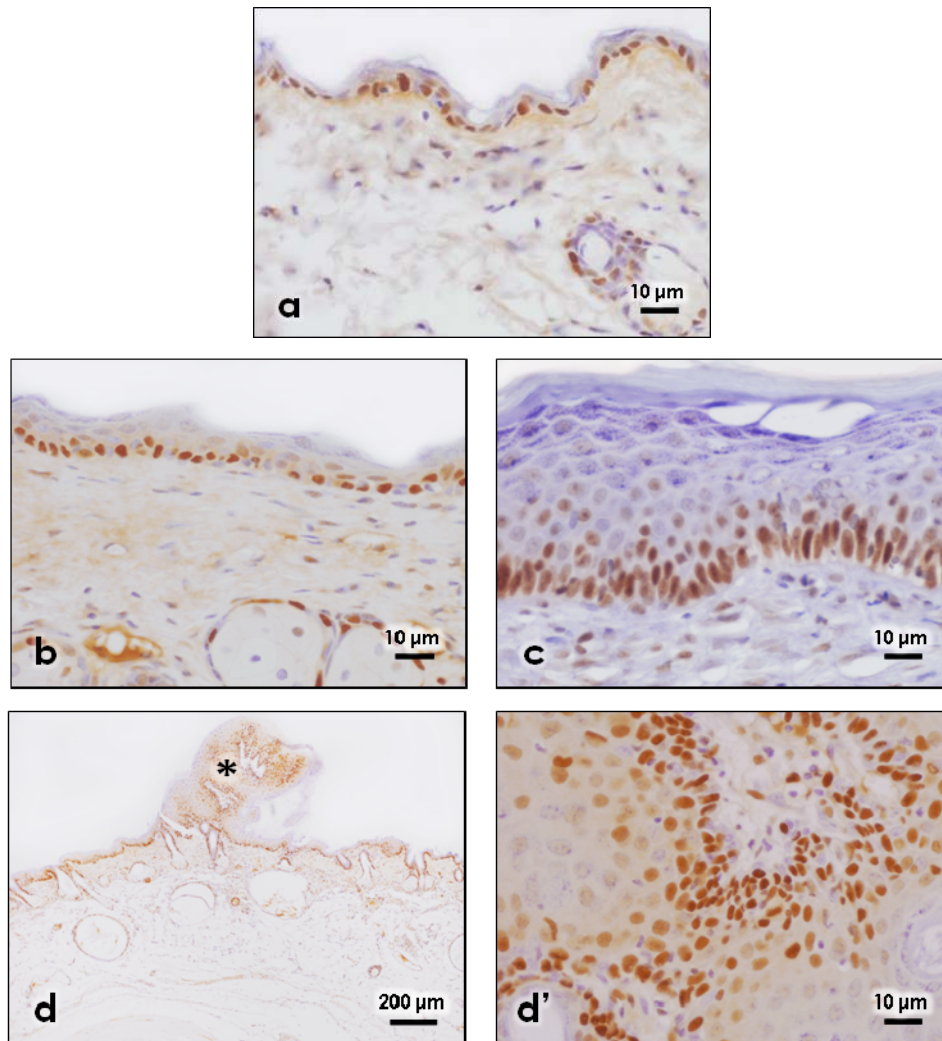


Figura 36 | Expresión de PCNA en epidermis irradiada con luz UV y sometida a TFD. De forma similar a la epidermis control (a), la epidermis de ratones del grupo UV-TFD mostraba, en general, un patrón de expresión de PCNA con núcleos positivos restringidos a la capa basal. (b) En regiones hiperplásicas (c) se observó la presencia de núcleos positivos también en capas suprabasales. El incremento de expresión más notable se produjo en lesiones de tipo papilomatoso (d y detalle en d'), en las que los núcleos PCNA-positivos se extendían a casi toda la epidermis.

En la **Tabla 15** se recogen los recuentos de los núcleos de queratinocitos inmunorreactivos para PCNA, registrados en un área de total 0,57 mm² de tejido (0,14 mm² de tejido de cada uno de los 4 ratones analizados) para cada una de las condiciones. Se indica también el porcentaje medio de núcleos positivos por ratón en cada caso.

Condición	Nº total de núcleos	Nº de núcleos positivos (% con respecto al total)	% medio de núcleos positivos
<i>Control</i>	831	528 (63,5%)	63,5%
<i>TFD-Sin lesión</i>	840	542 (64,5%)	64,5%
<i>TFD-Hiperplasia</i>	2.251	1.515 (67,3%)	67,1%
<i>TFD-Papiloma</i>	3.320	2.333 (70,3%)	70,5%
<i>UV-hiperplasia</i>	2.372	1.783 (75,2%)	75,3%
<i>UV-papiloma</i>	4.147	3.393 (81,8%)	82,6%
<i>UV-CCE in situ</i>	5.259	4.755 (90,4%)	90,9%
<i>UV-CCE invasivo</i>	5.470	3.894 (72,4%)	72,5%
<i>UV-CCE sarcomatoso</i>	7.920	4.775 (60,3%)	75,5%

Tabla 15 | Recuento de núcleos PCNA-positivos. Se muestra el número total de núcleos de queratinocitos registrados de cada una de la condiciones, cuántos resultaron positivos para este marcador y el porcentaje de estos últimos con respecto al total. Asimismo, se detalla el porcentaje medio de núcleos positivos en el área de tejido registrada en cada uno de los cuatro animales en los que se analizó cada condición.

Los resultados porcentuales de núcleos positivos, con respecto al total de núcleos contados, aparecen representados en la **Fig. 37**. En la epidermis tratada con TFD, aquellas zonas que no desarrollaron lesión clínica presentaron un porcentaje de núcleos PCNA-positivos muy similar al registrado en la epidermis control (aproximadamente un 64%). Por otro lado, en las zonas de epidermis tratada con TFD en las que se produjo engrosamiento o la formación de una lesión papilomatosa, la proporción de núcleos positivos se incrementó ligeramente con respecto al *control* (un 67% de núcleos positivos en zonas hiperplásicas y un 70% en lesiones papilomatosas, aproximadamente).

En la piel no sometida a tratamiento fotodinámico (grupo *UV*), la proporción de núcleos positivos aumentó en los estadios que conducen a la formación de una lesión de tipo CCE: hiperplasia y lesión papilomatosa. El mayor porcentaje de núcleos PCNA-positivos (por encima del 90%), se dio en lesiones de tipo CCE *in situ*, mientras que en lesiones de tipo CCE invasivas se registró un menor número de núcleos PCNA-positivos (alrededor del 70%).

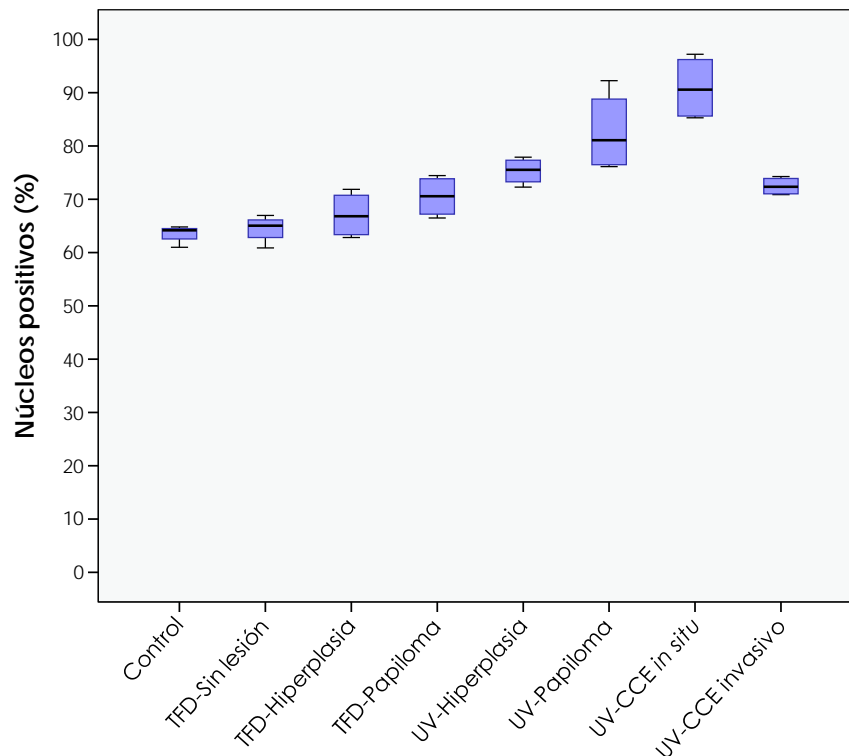


Figura 37 | Porcentajes medios de núcleos PCNA-positivos en cada una de las condiciones estudiadas (diagrama de cajas y bigotes).

Para evaluar las posibles diferencias de expresión de PCNA en las distintas condiciones estudiadas se llevó a cabo un análisis de Kruskal-Wallis, teniendo en cuenta la proporción de núcleos PCNA -positivos registrados en cada una de ellas. El resultado de este análisis reveló la existencia de diferencias significativas ($P < 0,05$) en la expresión de este marcador. En base a esto y utilizando el test U de Mann Whitney se compararon las distintas condiciones por pares.

La Fig. 38 recoge los resultados de los test U de Mann Whitney, señalándose en color rojo aquellas comparaciones en las que la expresión de PCNA no fue significativamente diferente y en color verde las comparaciones en las que sí se dieron diferencias significativas ($P < 0,05$).

En cuanto a la expresión de PCNA en grupo *UV-TFD*, no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo *Control*, ni en las zonas sin lesión clínica ni en las zonas de epidermis hiperplásica. Sin embargo, en los casos de lesiones papilomatosas, la expresión de este marcador sí fue significativamente mayor que en el grupo *Control*.

En el grupo *UV*, todas las condiciones analizadas, a excepción del CCE invasivo, mostraron una expresión de PCNA significativamente mayor que en las condiciones *Control* y las distintas condiciones del grupo *UV-TFD*. En CCEs de

carácter invasivo, la expresión de este marcador sólo fue significativamente mayor con respecto a las condiciones *Control* y *TFD-sin lesión*.

Cabe citar que también se encontraron diferencias significativas ($P<0,05$) entre los grupos *UV-TFD* y *UV* en la condición *hiperplasia*, siendo mayor la expresión de PCNA en las regiones hiperplásicas registradas en el grupo *UV*. Esto mismo sucedió en el caso de lesiones de tipo papilomatoso.

Control	TFD-Papiloma	UV-Hiperplasia	Control
	UV-Hiperplasia		TFD-Sin lesión
	UV-Papiloma		TFD-Hiperplasia
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-CCE <i>in situ</i>
	UV-CCE invasivo		
TFD-Sin lesión	TFD-Papiloma	UV-Papiloma	Control
	UV-Hiperplasia		TFD-Sin lesión
	UV-Papiloma		TFD-Hiperplasia
	UV-CCE <i>in situ</i>		TFD-Papiloma
	UV-CCE invasivo		UV-CCE invasivo
TFD-Hiperplasia	UV-Hiperplasia	UV-CCE <i>in situ</i>	Control
	UV-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-CCE <i>in situ</i>		TFD-Hiperplasia
TFD-Papiloma	Control		TFD-Papiloma
	TFD-Sin lesión		UV-Hiperplasia
	UV-Papiloma		UV-CCE invasivo
	UV-CCE <i>in situ</i>	UV-CCE invasivo	Control
			TFD-Sin lesión
			UV-Papiloma
			UV-CCE <i>in situ</i>

Figura 38 | Expresión diferencial de PCNA. La figura recoge las comparaciones en la expresión de PCNA entre las distintas condiciones analizadas en aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas ($P<0,05$) aplicando el test U de Mann Whitney. En cada grupo de comparaciones se representa en blanco la condición de referencia, con respecto a la cual se detectó un incremento (en rojo) o una disminución (en verde) en la expresión de PCNA.

D.5.1.3. Evaluación de la expresión de ciclina D1

La alteración de moléculas implicadas en la regulación del ciclo celular es uno de los factores involucrados en la expansión clonal de las células pre-neoplásicas durante la promoción tumoral. En este sentido, el proto-oncogén *CCND1*, que codifica la proteína ciclina D1, constituye un importante regulador del ciclo celular, formando parte del sistema que controla la transición G1-S del mismo. El incremento del nivel de expresión de esta proteína está asociado a la transformación tumoral de los queratinocitos en el cáncer cutáneo (Caldon y Musgrove, 2010; Han y He, 2009).

La expresión de ciclina D1 a nivel epidérmico fue analizada mediante técnicas inmunohistoquímicas. En general, la luz UV indujo un aumento de la expresión de este

marcador en la epidermis de los ratones pertenecientes a los grupos *UV-Luz roja*, *UV-Metvix®* y *UV*, con respecto a la epidermis control, en la que los núcleos positivos fueron escasos y localizados de forma exclusiva en la capa basal proliferativa (Fig. 39a). Así, se produjo un incremento del número de núcleos ciclina D1-positivos en la epidermis hiperplásica, tanto en la capa basal como en capas suprabasales (Fig. 39b). Ani vel de las lesiones de tipo papilomatoso, se registraron núcleos positivos prácticamente en toda la epidermis, mayoritariamente concentrados en regiones próximas a la lámina basal (Figs. 39c y detalle en c'). Las lesiones de tipo escamoso mostraron núcleos inmunorreactivos en todo el espesor de la epidermis (Figs. 39d y detalle en d'), a excepción de aquéllas correspondientes al subtipo sarcomatoso, en las que la expresión de esta proteína apareció limitada a determinados queratinocitos aislados que, fundamentalmente, se localizaron en aquellas zonas lesionadas más cercanas a los estratos superficiales (Figs. 39d y detalle en d').

Como se aprecia en la Fig. 40b, la epidermis de los ratones *UV-TFD* mostró, en general, un patrón de expresión de ciclina D1 muy similar al encontrado en la epidermis control (Fig. 40a). Sí se apreció un incremento de expresión en las zonas de epidermis tratada que experimentaron hiperplasia (Fig. 40c) y en aquellos casos en los que tuvo lugar la formación de lesiones papilomatosas (Figs. 40d y detalle en d').

Se cuantificaron los núcleos positivos para la expresión de ciclina D1, los núcleos totales considerados y el porcentaje medio de núcleos positivos teniendo en cuenta las muestras analizadas correspondientes a tejido procedente de distintos animales (Tabla 16 y Fig. 41).

Condición	Nº total de núcleos	Nº de núcleos positivos (% con respecto al total)	% medio de núcleos positivos
Control	895	45 (5%)	5%
TFD-Sin lesión	899	43 (4,8%)	4,6%
TFD-Hiperplasia	2.230	280 (12,6%)	12,5%
TFD-Papiloma	2.990	735 (24,6%)	24,5%
UV-hiperplasia	2.007	352 (17,5%)	17,8%
UV-papiloma	2.810	1.439 (51,2%)	51,4%
UV-CCE <i>in situ</i>	3.463	2.615 (75,5%)	75,4%
UV-CCE invasivo	2.985	1.641 (55%)	55,1%
UV-CCE sarcomatoso	6.435	296 (4,6%)	4,6%

Tabla 16 | Recuento de núcleos ciclina D1-positivos. Se muestra el número total de núcleos de queratinocitos registrados por cada una de la condiciones, cuántos resultaron positivos para ciclina D1 y el porcentaje que representan estos últimos con respecto al total. Asimismo, se detalla el porcentaje medio de núcleos ciclina D1-positivos en el área de tejido registrada en cada uno de los cuatro animales en los que se analizó cada condición.

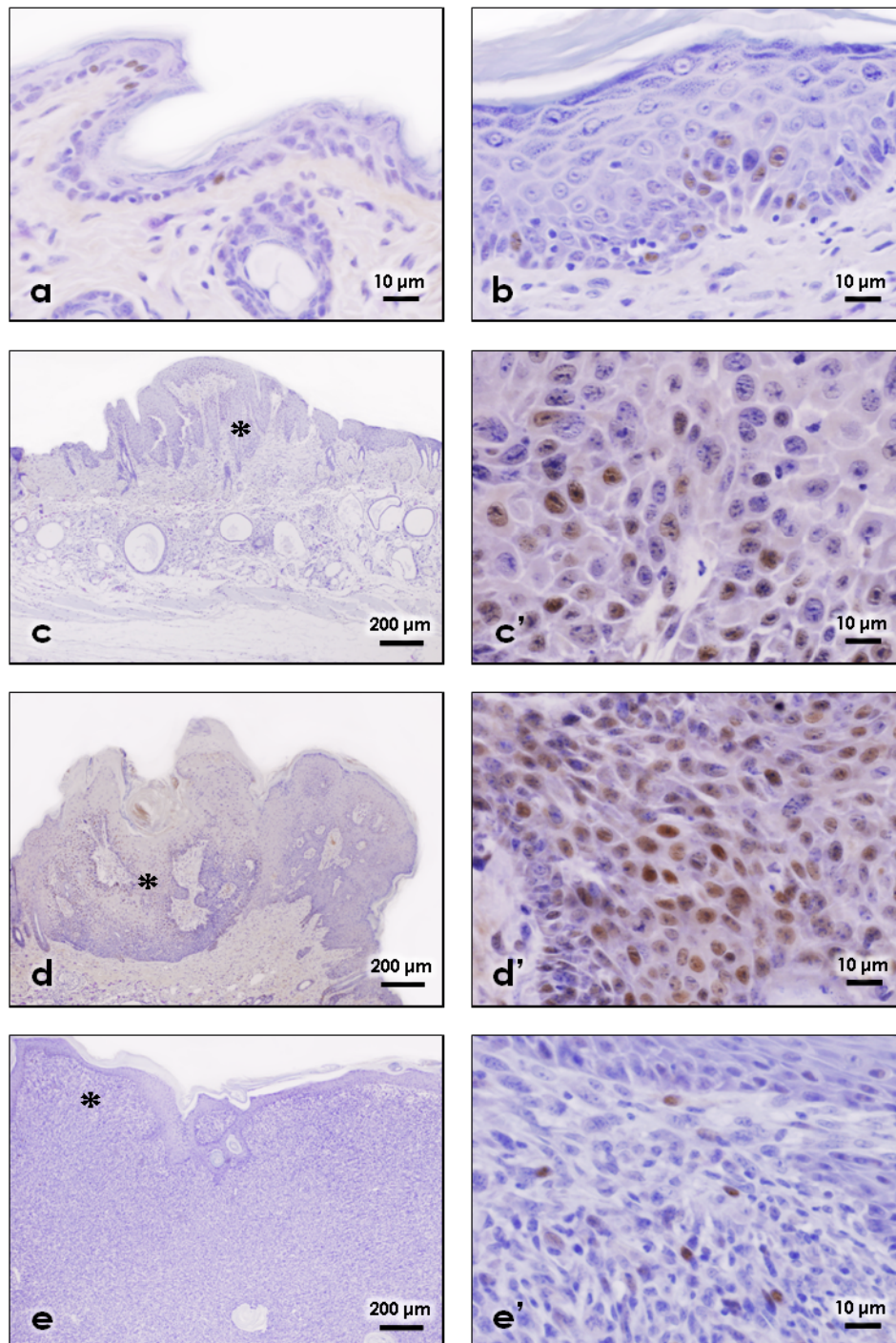


Figura 39 | Expresión de ciclina D1 en epidermis irradiada con luz UV y no sometida a tratamiento fotodinámico. El análisis inmunohistoquímico de ciclina D1 mostró un incremento de la expresión de esta proteína en la epidermis de los ratones pertenecientes a los grupos UV-Luz roja, UV-Metvix® y UV, con respecto al grupo Control, en el cual la expresión se restringió a determinados núcleos de queratinocitos localizados en el estrato basal (a). En las zonas con engrosamiento epidérmico (b) aparecieron núcleos positivos, fundamentalmente en la capa basal, aunque también pudieron observarse en capas suprayacentes. Las lesiones papilomatosas (c y detalle en c') y de tipo CCE (d y detalle en d') mostraron núcleos positivos en toda la epidermis. Por otra parte, en los CCEsr (e y detalle en e'), la expresión de ciclina D1 decreció, observándose núcleos positivos aislados y distribuidos de forma heterogénea en la lesión.

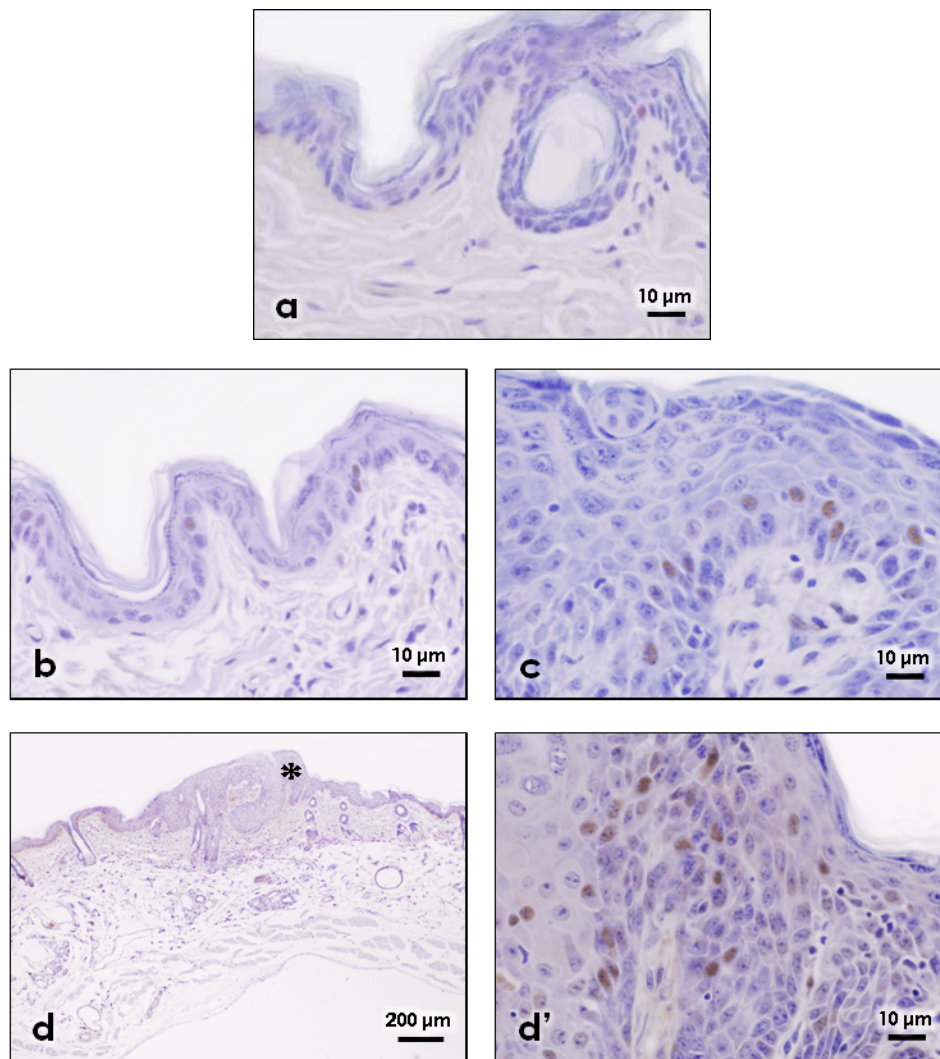


Figura 40 | Expresión de ciclina D1 en epidermis fotoexpuesta y tratada con TFD. En general, la epidermis de ratones pertenecientes al grupo UV-TFD (b), mostró una expresión de ciclina D1 similar a la del grupo Control (a), con núcleos positivos de localización basal. Se apreció un aumento de núcleos inmunorreactivos en la epidermis tratada con TFD en aquellas zonas hiperplásicas (c) y, de forma más notable, en las lesiones de carácter papilomatoso (d y detalle en d').

Tanto en la epidermis de ratones *Control* como en la epidermis de ratones *UV-TFD* en la que no se desarrolló ninguna lesión clínica, el porcentaje de núcleos ciclina D1-positivos fue bajo (alrededor de un 5%). Este porcentaje de núcleos positivos se incrementó en la epidermis tratada con TFD que sufrió hiperplasia o que desarrolló una lesión papilomatosa, representando, respectivamente, cerca del 13% y el 25% del total de núcleos registrados.

En la epidermis del grupo *UV*, en general, se apreció un incremento progresivo de la proporción de núcleos positivos en las condiciones de hiperplasia, lesión de tipo papilomatoso y, fundamentalmente, de CCE *in situ*, en los que se registró la mayor cantidad de núcleos inmunorreactivos (más del 75%). Como sucedía con el marcador PCNA, en CCEs de carácter invasivo el porcentaje de núcleos positivos decreció con respecto al CCE *in situ*.

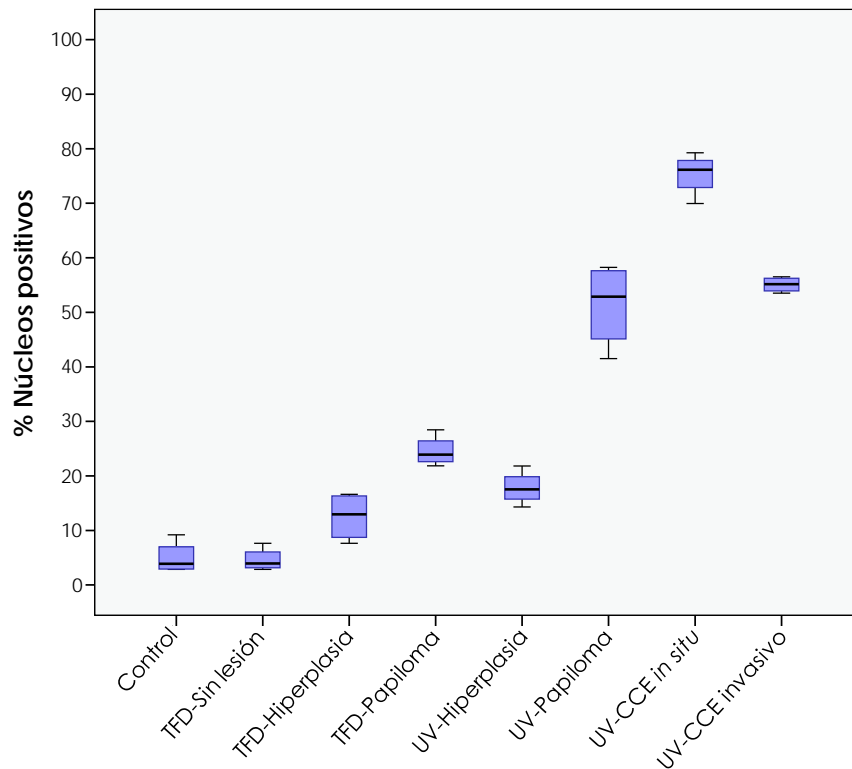


Figura 41 | Porcentajes medios de núcleos ciclina D1-positivos en cada una de las condiciones estudiadas (diagrama de cajas y bigotes).

Como en el caso de PCNA, el análisis de las proporciones de núcleos positivos para ciclina D1 a través de la prueba de Kruskal-Wallis, reveló la existencia de diferencias significativas ($P < 0,05$) entre las condiciones analizadas. Por ello, se

efectuaron las comparaciones por parejas mediante el test U de Mann Whitney (Fig. 42).

En la epidermis tratada con TFD que no presentó lesiones clínicas no se encontraron diferencias significativas en la expresión de este marcador con respecto al grupo *Control*. Por el contrario, en regiones de epidermis sometida a TFD que experimentaron hiperplasia o la formación de una lesión papilomatosa, la expresión de ciclina D1 fue significativamente mayor que en la epidermis *control*.

En las lesiones de tipo papilomatoso y de tipo CCE observadas en el grupo *UV*, la expresión de este marcador fue significativamente superior con respecto a la epidermis control y a las distintas condiciones analizadas del grupo *UV-TFD*.

Las condiciones de epidermis hiperplásica y lesión papilomatosa fueron analizadas de forma comparativa en los grupos *UV-TFD* y *UV*. La expresión de ciclina D1 no mostró diferencias significativas en las regiones hiperplásicas de ambos grupos. Por el contrario, sí resultó ser significativamente mayor en los casos de papilomas del grupo *UV* con respecto a los del grupo *UV-TFD*.

Control	TFD-Hiperplasia	UV-Hiperplasia	Control
	TFD-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-Hiperplasia		TFD-Papiloma
	UV-Papiloma		UV-Papiloma
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-CCE <i>in situ</i>
	UV-CCE invasivo		UV-CCE invasivo
TFD-Sin lesión	TFD-Papiloma	UV-Papiloma	Control
	UV-Hiperplasia		TFD-Sin lesión
	UV-Papiloma		TFD-Hiperplasia
	UV-CCE <i>in situ</i>		TFD-Papiloma
	UV-CCE invasivo		UV-Hiperplasia
TFD-Hiperplasia	Control	UV-CCE <i>in situ</i>	UV-CCE <i>in situ</i>
	TFD-Papiloma		Control
	UV-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-CCE <i>in situ</i>		TFD-Hiperplasia
	UV-CCE invasivo		TFD-Papiloma
TFD-Papiloma	Control	UV-CCE invasivo	UV-Hiperplasia
	TFD-Sin lesión		UV-Papiloma
	TFD-Hiperplasia		UV-CCE invasivo
	UV-Hiperplasia		Control
	UV-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-CCE <i>in situ</i>		TFD-Hiperplasia
	UV-CCE invasivo		TFD-Papiloma
			UV-Hiperplasia
			UV-CCE <i>in situ</i>

Figura 42| Expresión diferencial de ciclina D1. La figura recoge las comparaciones en la expresión de ciclina D1 entre las distintas condiciones analizadas en aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas aplicando el test U de Mann Whitney. En cada grupo de comparaciones se representa en blanco la condición de referencia, con respecto a la cual se

detectó un incremento en la expresión de ciclina D1 (en rojo) o una disminución en la misma (en verde).

D.5.1.4. Evaluación de la expresión de p53

La sobreexpresión de genes supresores de tumores es una de las respuestas desencadenadas frente al daño ocasionado por agentes carcinogénicos (como la luz UV) en el ADN. Este incremento en la síntesis de proteínas oncosupresoras está dirigido a contrarrestar dicho daño, manteniendo el control del crecimiento y la proliferación celulares, así como la estabilidad genómica. De este modo, la luz UV da lugar a un aumento en la expresión del gen supresor de tumores *p53*, cuya actividad puede bloquear la proliferación de las células dañadas (promoviendo la parada del ciclo celular en la fase G1) o desencadenar un proceso apoptótico (Pei *et al.*, 2012; Sullivan *et al.*, 2012; Ziegler *et al.*, 1994).

La expresión de este marcador en la epidermis de ratones *Control* no fue detectada por inmunohistoquímica o tuvo lugar en escasos queratinocitos (Figs. 43a y 44a).

Sin embargo, el daño provocado por la luz UV indujo la expresión de p53. En los grupos *UV*, *UV-Luz roja* y *UV-Metvix®* (Fig. 43) se detectaron núcleos p53-positivos en las zonas de epidermis que habían sufrido hiperplasia (Fig. 43b), siguiendo un patrón de expresión en forma de agrupaciones o focos de estos núcleos inmunorreactivos dispersos por la epidermis engrosada. En las lesiones de tipo papilomatoso (Figs. 43c y detalle en c') y de tipo escamoso (Figs. 43d y detalle en d'), se encontraron núcleos positivos en toda la epidermis, aunque de forma prioritaria se situaron en los estratos epidérmicos más próximos a la lámina basal. Por último, la expresión de p53 en CCEs de tipo fusocelular (Figs. 43e y detalle en e') se extendió a la dermis subyacente.

En el grupo *UV-TFD*, las irradiaciones con luz UV también indujeron la expresión de p53 en aquellas zonas en las que se produjo hiperplasia (Fig. 44c) y en los papilomas formados (Figs. 44d y detalle en d'), siguiendo un patrón similar al mencionado. No obstante, por lo general, la expresión de este marcador en la epidermis de ratones de este grupo fue prácticamente indetectable (Fig. 44b), de forma similar a lo que sucedió en la epidermis control (Fig. 44a).

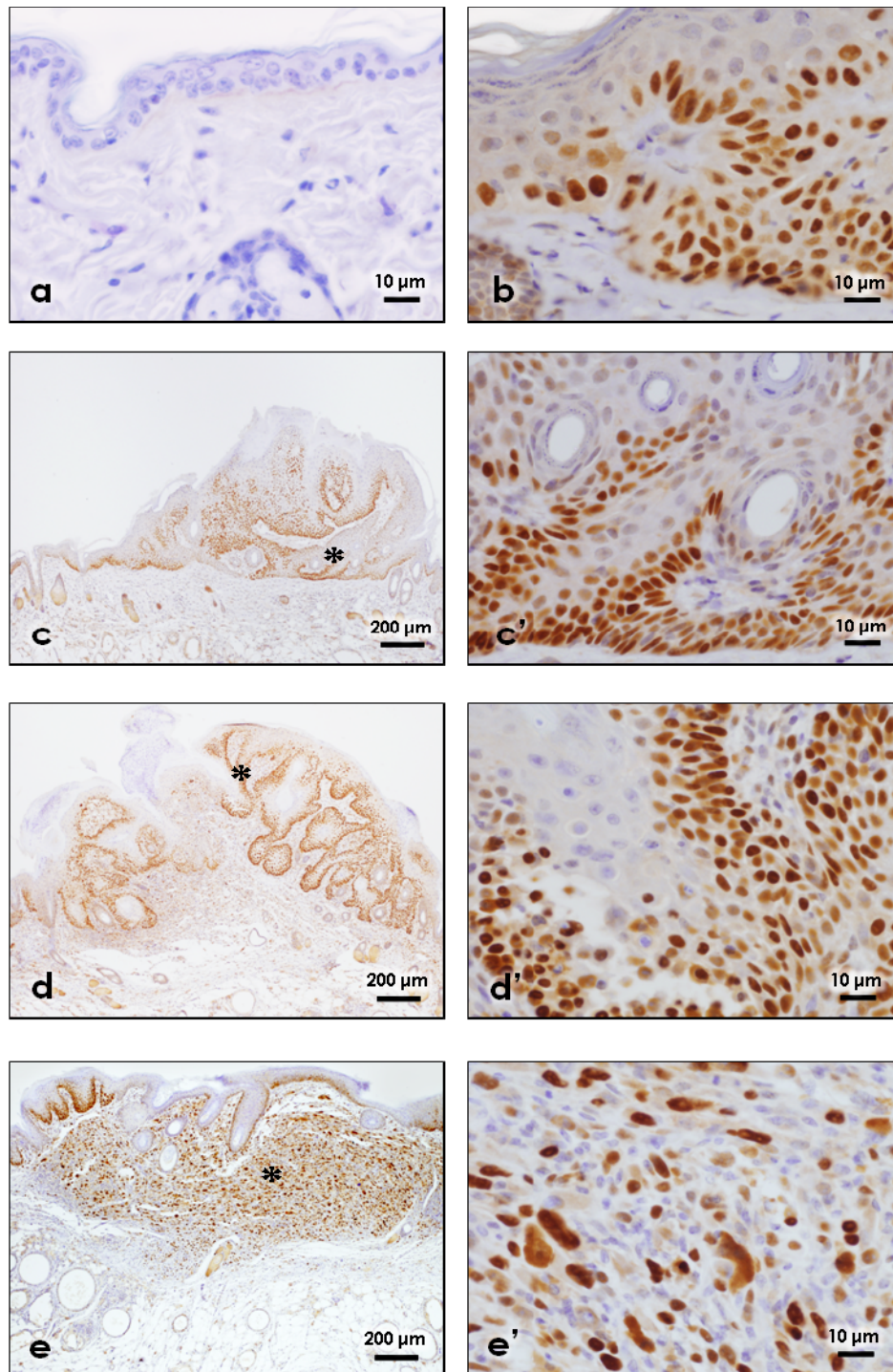


Figura 43| Expresión de p53 en epidermis fotoexpuesta y no sometida a TFD. Inmunohistoquímicamente, no se detectó prácticamente expresión de p53 en la epidermis de ratones control (**a**). Por el contrario, en los grupos UV-Luz roja, UV-Metvix® y UV, sí se observó expresión de esta proteína en las zonas dañadas por la radiación UV. De esta forma, en regiones hiperplásicas (**b**) aparecieron núcleos positivos en focos dispersos distribuidos de forma heterogénea en la epidermis. En lesiones papilomatosas (**c** y detalle en **c'**) y de tipo CCE (**d** y detalle en **d'**), los núcleos inmunoreactivos se localizaron en toda la epidermis, fundamentalmente en la zonas más cercanas a la dermis subyacente. En el caso de CCEs de tipo fusocelular o sarcomatoso (**e** y detalle en **e'**), los núcleos p53-positivos se extendieron hacia la dermis subyacente.

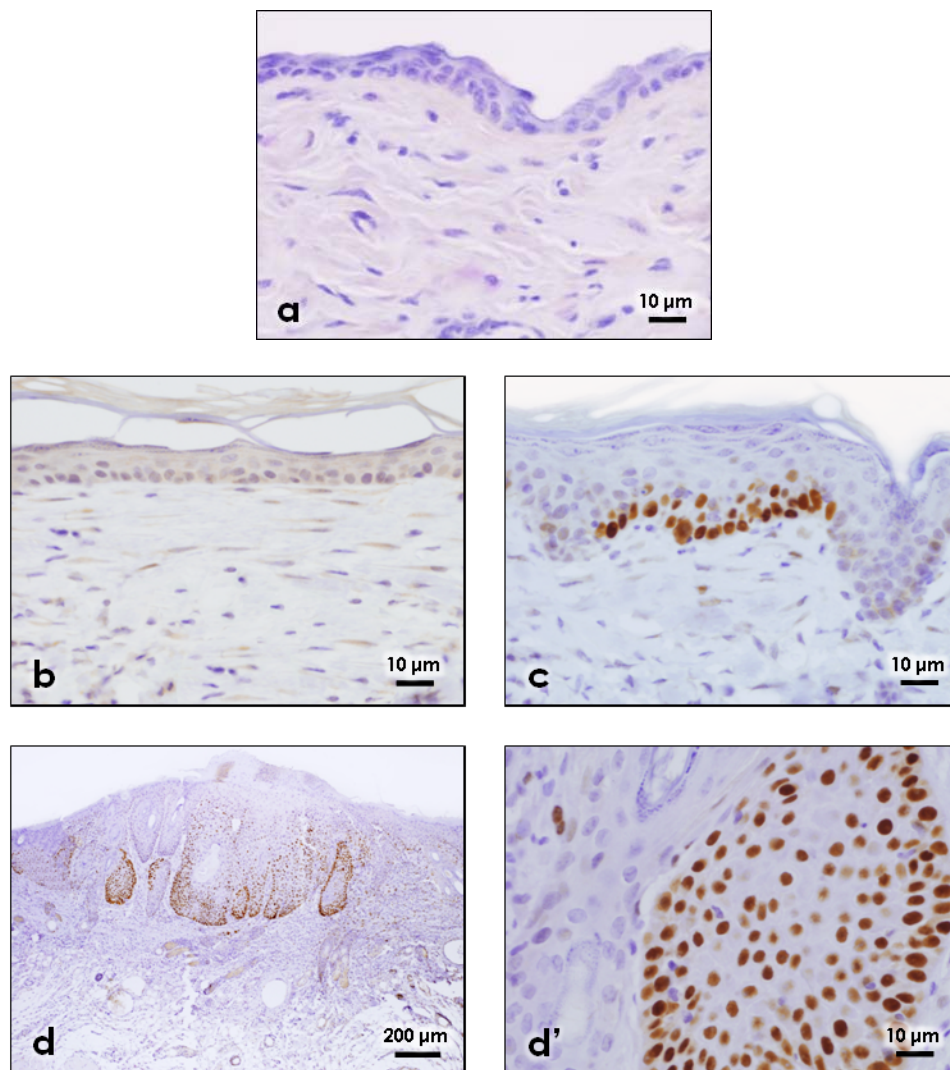


Figura 44 | Expresión de p53 en epidermis irradiada con luz UV y tratada con TFD. Al igual que en la epidermis control (a), en general, la expresión de p53 en la epidermis de ratones del grupo UV-TFD no fue detectada inmunohistoquímicamente (b). Sí se observaron determinados acúmulos de núcleos p53-positivos en aquellas zonas de la epidermis de estos ratones que mostraban engrosamiento o hiperplasia (c). De forma más patente, estos acúmulos inmunorreactivos aparecieron en formaciones papilomatosas (d y detalle en d').

Se procedió a realizar el recuento de núcleos totales, núcleos p53-positivos y el porcentaje medio de estos últimos teniendo en cuenta las muestras estudiadas correspondientes a diferentes animales (Tabla 17 y Fig. 45).

La epidermis de los ratones del grupo *UV-TFD* que no presentó lesiones clínicas, al igual que la epidermis control, mostró un porcentaje medio de núcleos inmunorreactivos inferior al 1%. Este porcentaje alcanzó valores superiores al 20% y al 45% en la epidermis del grupo *UV-TFD* con hiperplasia y lesiones papilomatosas, respectivamente.

En el grupo *UV*, como en el caso de PCNA y ciclina D1, el mayor porcentaje de núcleos positivos se dio en lesiones de tipo CCE *in situ*, en las que cerca del 90% de los queratinocitos reaccionaron frente a este marcador. Asimismo, en lesiones escamosas de comportamiento invasivo la proporción de núcleos inmunorreactivos se mantuvo por debajo del 70%.

Condición	Nº total de núcleos	Nº de núcleos positivos (% con respecto al total)	% medio de núcleos positivos
Control	815	2 (0,2%)	0,2%
TFD-Sin lesión	824	4 (0,5%)	0,5%
TFD-Hiperplasia	1.982	417 (21%)	20,6%
TFD-Papiloma	2.785	1.281 (46%)	45,9%
UV-hiperplasia	2.039	688 (33,7%)	31,2%
UV-papiloma	4.362	2.925 (67,1%)	66,8%
UV-CCE <i>in situ</i>	4.462	3.768 (84,4%)	84,4%
UV-CCE invasivo	4.931	3.397 (68,9%)	69,2%
UV-CCE sarcomatoso	7.836	4.206 (53,7%)	53,7%

Tabla 17 | Recuentos de núcleos p53-positivos. Se muestra el número total de núcleos de queratinocitos registrados de cada una de las condiciones, cuántos resultaron positivos para p53 y el porcentaje de estos últimos con respecto al total. Asimismo, se detalla el porcentaje medio de núcleos positivos para este marcador en el área de tejido registrada teniendo en cuenta los cuatro animales en los que se analizó cada condición.

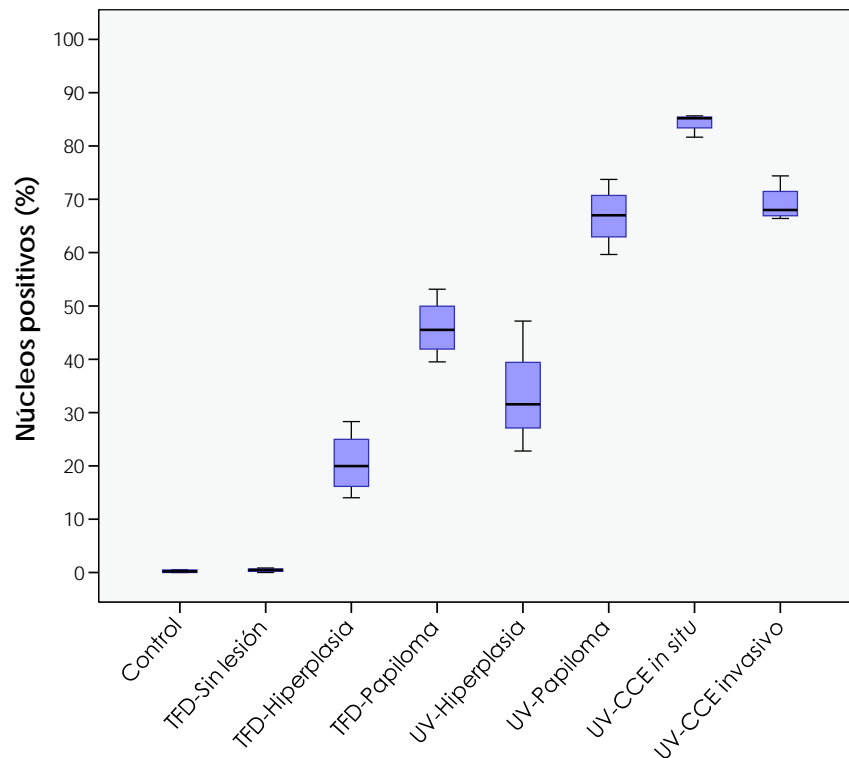


Figura 45 | Porcentajes de núcleos p53-positivos en cada una de las condiciones estudiadas (diagrama de cajas y bigotes).

Al igual que en el análisis cuantitativo de la expresión de PCNA y ciclina D1, la prueba de Kruskal-Wallis con las proporciones de núcleos positivos para p53 mostró la existencia de diferencias significativas ($P < 0,05$) en la expresión de este marcador en las distintas condiciones estudiadas.

En las posteriores comparaciones por parejas mediante el test U de Mann Whitney (Fig. 46) no se encontraron diferencias significativas de expresión de p53 entre la epidermis grupo *Control* y la epidermis sin lesiones clínicas del grupo *UV-TFD*. La expresión de este marcador fue significativamente mayor en el resto de condiciones del grupo UV-TFD (*TFD-Hiperplasia* y *TFD-Papiloma*) con respecto al *Control*.

En todos los tipos de alteraciones inducidas por la radiación UV en el grupo UV, la expresión de este marcador fue significativamente superior con respecto al *Control* y a las distintas condiciones analizadas del grupo *UV-TFD*.

Las regiones de epidermis hiperplásica mostraron una expresión de p53 significativamente superior en el caso del grupo UV, con respecto al grupo *UV-TFD* ($P < 0,05$). Esto mismo ocurrió al comparar lesiones de tipo papilomatoso entre ambos grupos.

Control	TFD-Hiperplasia	UV-Hiperplasia	Control
	TFD-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-Hiperplasia		TFD-Hiperplasia
	UV-Papiloma		UV-Papiloma
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-CCE <i>in situ</i>
	UV-CCE invasivo		UV-CCE invasivo
TFD-Sin lesión	TFD-Hiperplasia	UV-Papiloma	Control
	TFD-Papiloma		TFD-Sin lesión
	UV-Hiperplasia		TFD-Hiperplasia
	UV-Papiloma		TFD-Papiloma
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-Hiperplasia
	UV-CCE invasivo		UV-CCE <i>in situ</i>
TFD-Hiperplasia	Control	UV-CCE <i>in situ</i>	Control
	TFD-Sin lesión		TFD-Sin lesión
	TFD-Papiloma		TFD-Hiperplasia
	UV-Hiperplasia		TFD-Papiloma
	UV-Papiloma		UV-Hiperplasia
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-Papiloma
TFD-Papiloma	UV-CCE invasivo	UV-CCE invasivo	UV-CCE invasivo
	Control		Control
	TFD-Sin lesión		TFD-Sin lesión
	TFD-Hiperplasia		TFD-Hiperplasia
	UV-Papiloma		TFD-Papiloma
	UV-CCE <i>in situ</i>		UV-Hiperplasia
	UV-CCE invasivo		UV-CCE <i>in situ</i>

Figura 46 | Expresión diferencial de p53. La figura recoge las comparaciones en la expresión de p53 entre las distintas condiciones analizadas en aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas ($P < 0,05$) aplicando el test U de Mann Whitney. En cada grupo de comparaciones se representa en blanco la condición de referencia, con respecto a la cual se detectó un incremento en la expresión de p53 (en rojo) o una disminución en la misma (en verde).

D.5.2. Estudio de la expresión de marcadores mediante Western blot

D.5.2.1. Evaluación de la expresión de las ciclinas B1 y E1

Como ya se ha mencionado anteriormente, ciclina E1 y ciclina B1 se encuentran también implicadas en la regulación del ciclo celular y la alteración de la expresión de ambas moléculas se ha descrito como evento temprano del proceso de carcinogénesis. La activación de ciclina E1 estimula la transición G1-S y promueve, por tanto, la replicación del ADN. Ciclina B1 participa en el punto de control G2-M y su activación promueve la entrada de la célula en mitosis (Caldon y Musgrove., 2010; Lapenna y Giordano, 2009).

En el presente trabajo, con el objetivo de estudiar las alteraciones que la luz UV podría estar induciendo en la expresión de ambas proteínas en la piel y la posible

respuesta tras la aplicación de TFD, se realizó un análisis de expresión mediante Western blot. En él se evaluaron los grupos *Control*, *UV-TFD* y *UV*, comparando los niveles de expresión de ciclina E1 y B1 en las siguientes situaciones:

- Piel en una situación fisiológica normal (grupo *Control*).
- Piel irradiada con luz UV y tratada con TFD en la que no aparecieron lesiones clínicas (grupo *UV-TFD*).
- Piel irradiada con luz UV y tratada con TFD que experimentó hiperplasia (grupo *UV-TFD*).
- Piel irradiada con luz UV que presentó lesiones papilomatosas (grupo *UV*).
- Piel irradiada con luz UV que presentó lesiones de tipo CCE (grupo *UV*).

En el caso de ciclina E1 ([Fig. 47](#)), los resultados indicaron una expresión muy similar de esta proteína en la piel control (*C1* y *2*) y la piel tratada con TFD en la que no se desarrollaron lesiones clínicas (*TFD1*, *2*, *3* y *4*). Por otra parte, en las regiones hiperplásicas de ratones del grupo *UV-TFD* (*TFD-H 1* y *2*), se aprecia un ligero incremento en la expresión de esta proteína con respecto a los casos anteriores. Por último, en la piel perteneciente a animales del grupo *UV* con lesiones papilomatosas (*UV-Pap 1*, *2*, *3* y *4*) y de tipo CCE (*UV-CCE 1*, *2*, *3* y *4*) el aumento de expresión de ciclina E1 fue más evidente, principalmente en los casos de CCE.

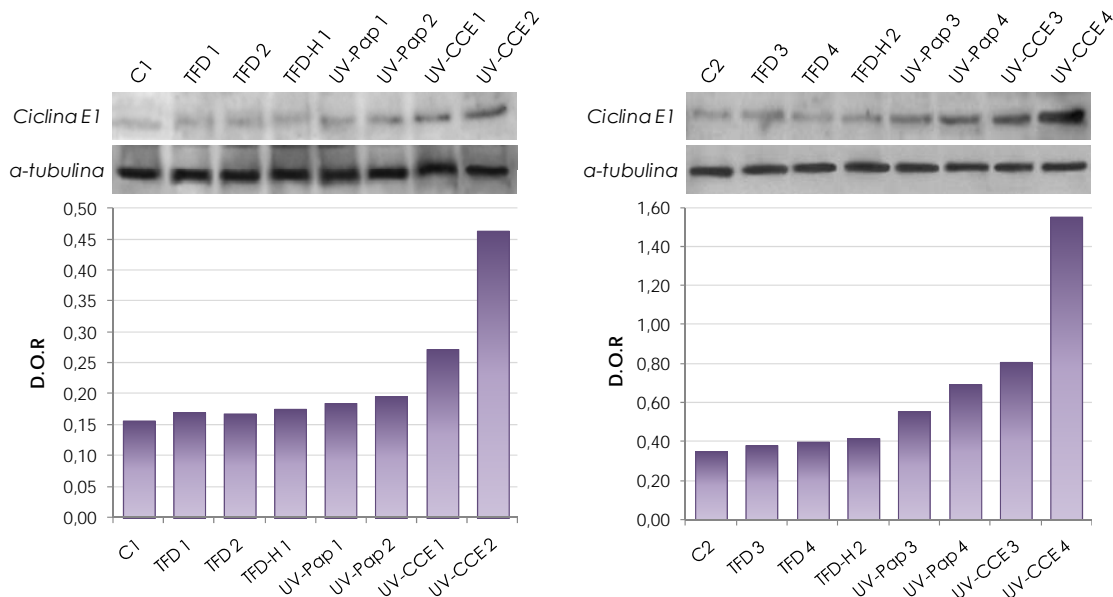


Figura 47 | Análisis de la expresión de ciclina E1 mediante Western blot. El nivel de expresión de ciclina E1 se incrementó en papilomas (*UV-Pap 1*, *2*, *3* y *4*) y lesiones de tipo CCE (*UV-CCE 1*, *2*, *3*, y *4*), en comparación con grupo *Control* (*C1* y *2*). En la piel de ratones sometidos a tratamiento fotodinámico, las zonas sin lesiones clínicas visibles (*TFD 1*, *2*, *3* y *4*) mostraron una expresión de ciclina E1 similar al control, mientras que en las zonas con hiperplasia (*TFD-H 1* y *2*) sí se apreció un ligero aumento de expresión con respecto al control. Control de carga: α -tubulina. (D.O.R: densidad óptica relativa al control de carga).

De forma similar a lo observado en el caso de ciclina E1, la expresión de ciclina B1 (Fig. 48) experimentó un incremento significativo ($P<0,05$) en las lesiones de tipo papilomatoso (UV-Pap) y de tipo carcinomatoso (UV-CCE) que se desarrollaron en animales del grupo UV, con respecto al control (C). En la piel tratada con TFD, la expresión de ciclina B1 aumentó ligeramente en regiones hiperplásicas (TFD-H), mientras que en aquellas zonas sin daño visible (TFD) el nivel de expresión de esta proteína fue similar al mostrado por la piel control.

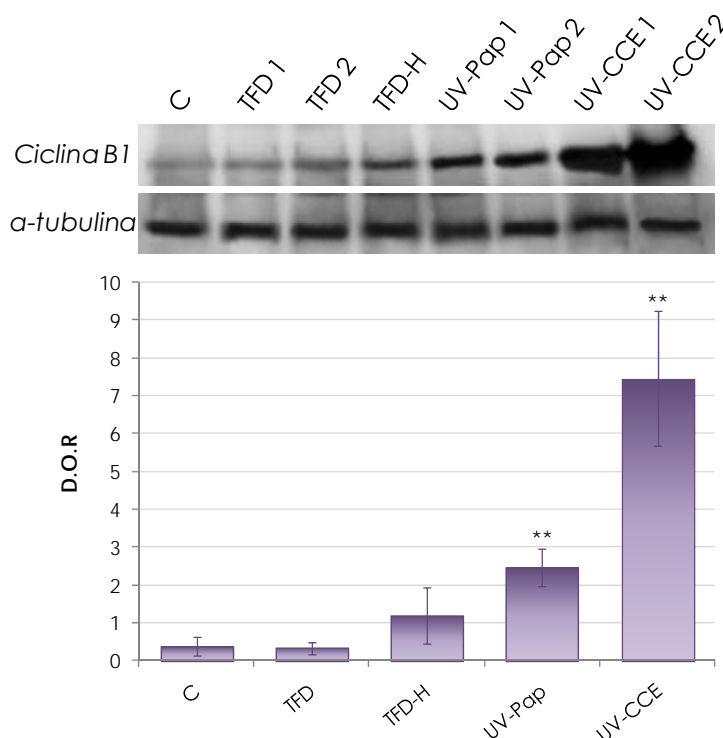


Figura 48 | Análisis de la expresión de ciclina B1 mediante Western blot. En comparación con la piel control (C), la expresión de ciclina B1 fue superior en la piel tratada con TFD que experimentó hiperplasia (TFD-H) y, más notablemente, en las lesiones de tipo papilomatoso (UV-Pap) y de tipo carcinomatoso (UV-CCE). Por el contrario, en las zonas de piel de animales del grupo UV-TFD que no presentaron lesiones clínicas (TFD), la expresión de ciclina B1 fue similar a la mostrada por el grupo Control. **: significativo, $P<0,05$.

D.5.2.2. Evaluación de la expresión de ERK1/2 y fosfo-ERK1/2

La activación de la cascada de señalización de las proteínas ERK, mediada por MAPKs, contribuye a la superación del punto de restricción G1-S del ciclo celular y a la consiguiente replicación del ADN (López-Camarillo *et al.*, 2012; Wortzel y Seger, 2011).

El nivel de expresión tanto de la proteína total como de las formas activas o fosforiladas de dos de las quinasas intermediarias de esta ruta, ERK1 y ERK2, fue también evaluado mediante Western blot, en las mismas condiciones descritas en el apartado anterior para las ciclinas E1 y B1.

En cuanto a ERK1 y ERK2 totales (Fig. 49), la expresión de ambas proteínas fue muy similar en las distintas condiciones analizadas.

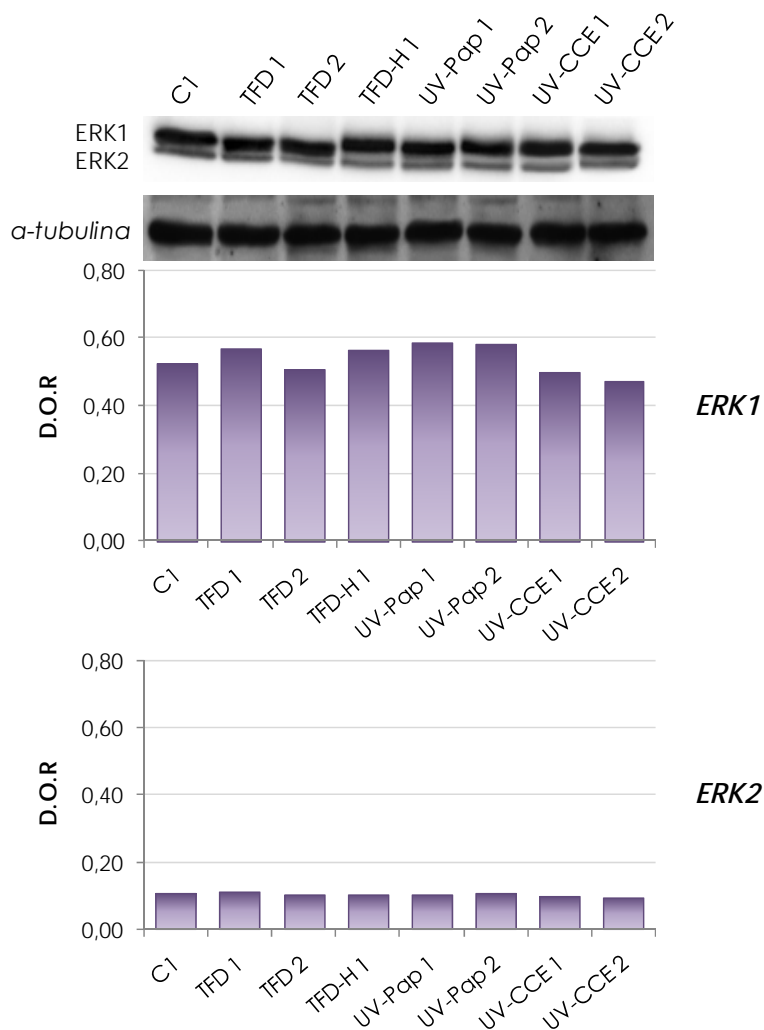


Figura 49 | Análisis de la expresión de ERK1 y ERK2 mediante Western blot. Los niveles de expresión de ERK1 y ERK2 totales fueron muy similares entre las distintas situaciones analizadas. Control de carga: α -tubulina. (D.O.R: densidad óptica relativa al control de carga).

En el caso de las formas activas de estas proteínas quinasas, fosfo-ERK1 y fosfo-ERK2 (Fig. 50), sí se apreciaron fluctuaciones del nivel de expresión en las condiciones analizadas. Así, tanto la expresión de fosfo-ERK1 como la de fosfo-ERK2 se incrementaron en las lesiones de tipo papilomatoso (UV-Pap 1, 2, 3 y 4) y de tipo CCE (UV-CCE 1, 2, 3 y 4), con respecto al grupo Control (C1 y 2). En cuanto a la piel perteneciente a animales del grupo UV-TFD, el nivel de expresión de ambas proteínas, tanto en zonas sin lesión clínica (TFD1, 2, 3 y 4) como en zonas con engrosamiento epidérmico (TFD-H 1 y 2), fue muy similar al mostrado por el grupo Control.

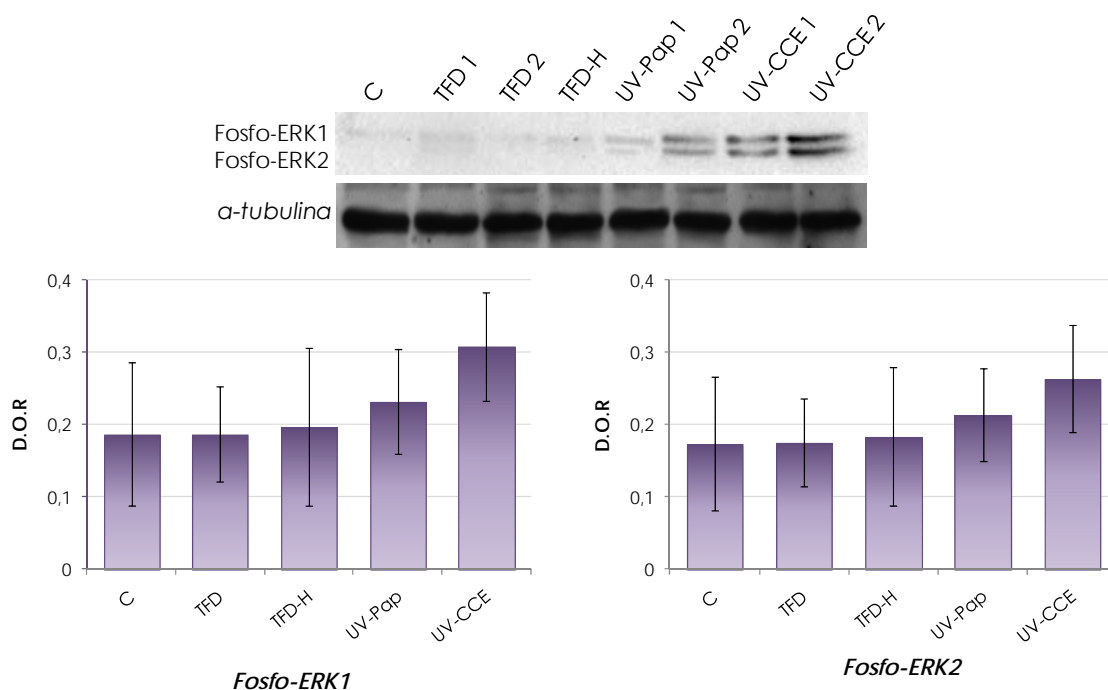


Figura 50| Análisis de la expresión de fosfo-ERK1 y fosfo-ERK2 mediante Western blot. La expresión de las formas activas (fosforiladas) de ERK1 y ERK2 en la piel tratada con TFD, resultó similar a la observada en el grupo *Control* (C), tanto en las zonas sin lesiones clínicas (TFD) como en las zonas hiperplásicas (TFD-H). Por el contrario, en lesiones de tipo papilomatoso (UV-Pap) y en lesiones de tipo CCE (UV-CCE) se produjo un aumento de la expresión de ambas proteínas fosforiladas. Control de carga: α -tubulina. (D.O.R: densidad óptica relativa al control de carga).

E. DISCUSIÓN

El cáncer cutáneo constituye uno de los problemas actuales más relevantes y de mayor interés en salud pública debido a su elevada tasa de aparición. Concretamente, el CCNM es el tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial, con una incidencia que sigue una tendencia creciente y que, en la población caucásica, ha alcanzado proporciones epidémicas, siendo de 18 a 20 veces más frecuente que el melanoma maligno. En España, entre los años 1978 y 2002, las cifras de pacientes con este tipo de lesiones cutáneas se duplicaron (Aceituno-Madera *et al.*, 2010; Andrade *et al.*, 2012; Dlugosz *et al.*, 2002; Kütting y Drexler, 2010).

La aparición de lesiones tumorales no melanocíticas está directamente vinculada a la radiación UV proveniente del sol, considerada el carcinógeno físico más importante del entorno natural. Se trata de una relación bien establecida. De tal forma que se estima que el 90% del CCNM puede ser atribuido a una exposición excesiva al sol. Además, alrededor de un 80% de este tipo de tumores se localizan en zonas del cuerpo que están habitualmente expuestas a la luz solar (de Gruijl, 2000; Diepgen y Mahler, 2002).

El potencial carcinogénico de la luz UV es capaz de dar lugar a la formación de lesiones cutáneas de carácter premaligno, como las QAs o la EB. Éstas, eventualmente, preceden a la aparición de CCEs, los cuales pueden llegar a adquirir un comportamiento metastásico e incluso resultar letales, a pesar de no encontrarse asociados a tasas de mortalidad significativas (Wang y Diepgen, 2006).

Por todo ello, la búsqueda de nuevos tratamientos, la optimización de los aplicados hasta el momento o el desarrollo de técnicas de diagnóstico temprano, son objetivos fundamentales a alcanzar para intentar detener el aumento progresivo de la incidencia de este tipo de patologías. La TFD, una técnica relativamente novedosa, constituye una excelente opción de tratamiento para lesiones de piel tanto premalignas como malignas (Goldberg, 2008).

A lo largo de las últimas décadas, la investigación en el campo de la carcinogénesis ha reportado importantes avances, experimentando una transición desde el análisis puramente observacional hacia el análisis a nivel genético y molecular. No obstante, el estudio de la carcinogénesis en humanos es particularmente difícil, por lo que la disponibilidad de un modelo bien definido es fundamental. En este sentido, el uso de modelos basados en sistemas animales ha supuesto y supone una excelente herramienta con la que arrojar nueva información acerca de los eventos biológicos asociados al proceso neoplásico (Balmain y Harris, 2000; Frame *et al.*, 1998).

En general, la carcinogénesis es el resultado de la acumulación de una serie de eventos genéticos y epigenéticos que, de forma progresiva, inducen modificaciones dirigidas a anular los mecanismos que regulan el funcionamiento normal de una población celular. Dichos eventos tienen lugar bajo la influencia de una compleja combinación de factores, tanto relacionados con la predisposición hereditaria como de carácter ambiental. El modelo más aceptado es aquél que sitúa la formación del tumor en el marco de un proceso multiseccional, a través del cual va teniendo lugar la transición de estado normal a tumoral mediante la alteración del ciclo celular, la estimulación de procesos angiogénicos, la inducción de la inestabilidad genómica, el establecimiento de mecanismos de mantenimiento telomérico y de evasión de la apoptosis, etc (Burnworth *et al.*, 2007; Hanahan y Weinberg, 2000; Hanahan y Weinberg, 2011).

Aproximadamente el 90% de las neoplasias tiene un origen epitelial, por lo que el modelo de carcinogénesis secuencial en piel de ratón es uno de los más empleados. Se trata, además, de un modelo que permite reproducir de forma controlada la secuencia de eventos que conducen a la aparición de un cáncer, por lo que resulta de gran utilidad a la hora de dilucidar los mecanismos subyacentes al desarrollo de una neoplasia.

La carcinogénesis en piel inducida por agentes químicos es la más conocida y mejor establecida. Habitualmente, se utiliza DMBA, como inductor, y TPA, como promotor, y en el proceso pueden diferenciarse tres etapas (Fig. 45). La primera de ellas, etapa de **iniciación**, implica la inducción de alteraciones genéticas determinadas, con la consecuente aparición en la epidermis de una población de “células iniciadas”. El gen *H-ras* ha sido identificado como diana de algunos de los carcinógenos que actúan como iniciadores de tumores cutáneos, experimentando una mutación activante. En una segunda etapa de **promoción**, las “células iniciadas” experimentan un proceso de expansión clonal que desemboca en una situación de hiperplasia crónica y la posterior formación de lesiones premalignas visibles o papilomas. En la proteína H-ras mutada induce la expresión de ciclina D1, la cual, acompañada con CDK4 y CDK6, activa el ciclo celular. Finalmente, en la etapa de **progresión**, se produce la transformación de los papilomas en CCEs. En esta conversión maligna se han descrito diversas alteraciones. Entre ellas, cabe destacar las mutaciones y pérdidas de heterocigosidad (LOH) en *p53*. El CCE, por último, puede continuar la progresión a un estadio más agresivo, el CCESr. En esta situación se han observado alteraciones como la amplificación génica del gen *H-ras* mutado y la

pérdida del gen *H-ras* normal o la pérdida de marcadores de diferenciación epitelial, como E-cadherina y las queratinas típicas (DiGiovanni, 1992; Frame *et al.*, 1998; Yuspa, 1998).

La carcinogénesis inducida por la luz solar, como se ha mencionado, es un efecto ampliamente reconocido y numerosos estudios avalan el papel causal de la radiación UV en el CCNM. Sin embargo, el estudio de la relación específica entre el daño infligido por este carcinógeno ambiental y la inducción de lesiones cutáneas se ha desarrollado de forma relativamente reciente (de Gruijl, 2000; Dumaz *et al.*, 1997).

En este sentido, los ensayos de fotocarcinogénesis cutánea por exposición a luz UV en modelos de ratón y, más concretamente, en el modelo SKH-1 *hairless*, constituyen un sistema de investigación óptimo. Estos ratones tienen una elevada susceptibilidad a desarrollar tumores cutáneos inducidos por exposición a luz UV cuya patogénesis muestra estrechas similitudes con la de este mismo tipo de lesiones en humanos (Berg *et al.*, 1996). Estos tumores se inician a partir de focos de hiperplasia epitelial, los cuales promocionan formando lesiones exofíticas benignas denominadas papilomas, similares a las QAs. Estas lesiones premalignas, tras sucesivos eventos o alteraciones genéticas, pueden progresar a CCEs que, en última instancia, pueden ser capaces de adquirir mayor agresividad y transformarse en CCESrs (Benavides *et al.*, 2009; de Gruijl y Forbes, 1995; Stender *et al.*, 1997).

Teniendo en cuenta todo esto, el objetivo principal planteado en el presente trabajo consistió en determinar la capacidad de la TFD como método para prevenir la aparición de lesiones de tipo CCNM inducidas por la exposición crónica a luz UV, no sólo a nivel clínico, sino también a nivel histológico y molecular. Para ello, se han utilizado ratones albinos SKH-1 *hairless* que se han expuesto a irradiación crónica con luz UV durante 28 semanas y, a un grupo de ellos, a la aplicación adicional de tratamientos fotodinámicos con Metvix® y luz roja.

Estudios anteriores de fotocarcinogénesis en este mismo modelo de ratón (Tabla 16) plantearon también la evaluación de este posible potencial preventivo de la TFD. El primero de estos estudios, llevado a cabo por el grupo de Stender y col., (1997), señaló ya un retraso en la aparición de lesiones premalignas y malignas en ratones SKH-1 *hairless* tratados con MAL tópico y luz visible. Posteriormente, el grupo de Sharfaei y col. realizó dos estudios similares en 2001 y 2002 en los que también se indicó el retraso de la aparición de lesiones cutáneas inducidas por luz UV, tratando a los animales con ALA sistémico y luz visible y MAL tópico y luz visible,

respectivamente. Liu y col. (2004) demostraron que la aplicación semanal de TFD bien con ALA sistémico y luz azul, bien con MAL tópico y luz azul, también induce el retraso de la aparición de tumores. Más recientemente, en 2010, el grupo de investigación de Togsverd-Bo y colaboradores comparó los efectos de la TFD mediada por MAL y luz roja con los efectos de la TFD mediada por HAL (hexil-aminolevulinato, otro derivado del ácido 5-aminolevulínico) y luz roja. Ambos tratamientos, aplicados en dos sesiones profilácticas previas al comienzo de las irradiaciones con luz UV, resultaron igual de efectivos en la prevención de la aparición de lesiones cutáneas.

Los protocolos utilizados por los autores en todos estos estudios, a pesar de ser aparentemente efectivos, presentaron determinados inconvenientes. En primer lugar, la TFD comenzó a aplicarse desde el primer momento, al iniciarse las irradiaciones con luz UV, cuando todavía no se habían producido daños en la piel. Además, en la mayoría de esos trabajos, se utilizó luz visible en el tratamiento fotodinámico, que es menos adecuadas en cuanto a que su penetración en el tejido es limitada. Por último, las sesiones de TFD se aplicaron semanalmente, resultando éste un protocolo extremadamente complejo y doloroso para los animales que, además, dio lugar a elevadas tasas de mortalidad.

Por este motivo, el presente estudio fue diseñado tratando de optimizar los protocolos publicados, teniendo en cuenta unas condiciones de tratamiento más cercanas y extrapolables a la situación real de daño por exposición a la luz solar en el caso humano ([Tabla 16](#)). Las dosis de luz UV se administraron sólo 3 veces por semana. Además, los animales fueron sometidos únicamente a 4 sesiones de TFD convenientemente espaciadas (aproximadamente transcurrieron 4 semanas entre sesiones consecutivas), minimizando en cada una de ellas el tiempo de incubación con el FS y la dosis de luz roja posterior. Los resultados obtenidos corroboraron los descritos por los grupos anteriores, demostrando así que la reducción del número de tratamientos fotodinámicos y la simplificación de los protocolos de irradiación con luz UV y de aplicación de la TFD no anulan ni disminuyen la capacidad preventiva de esta terapia. Además, de esta forma, no se registró ninguna muerte atribuible a un protocolo agresivo de tratamiento.

GRUPO	Irradiación con UV		Condiciones de TFD				
	Nº dosis semanales	Dosis diaria (mJ/cm ²)	Frecuencia de aplicación	FS	Incubación con FS	Luz	Dosis de luz
<i>Stender y col., 1997</i>	4	3110	Semanal	ALA tópico	6-8 h	Visible	72,9 mJ/cm ²
<i>Sharfaei y col., 2001</i>	6	163	Semanal	ALA sistémico	3 h	Visible	12 J/cm ²
<i>Sharfaei y col., 2002</i>	5	136	Semanal	MAL tópico	2 h	Visible	1,2 J/cm ²
<i>Liu y col., 2004</i>	5	850	Semanal	ALA sistémico/ MAL tópico	3 h	Azul	980 mJ/cm ²
<i>Togsverd-Bo y col., 2010</i>	3	924	2 aplicaciones profilácticas	HAL tópico/ MAL tópico	3 h	Roja	37 J/cm ²
Presente estudio	3	180	Mensual	MAL tópico	2 h	Roja	6 J/cm ²

Tabla. 16 | Condiciones de tratamiento fotodinámico e irradiación con luz UV en ensayos de fotocarcinogénesis con el modelo SKH-1 *hairless*. Se indican las dosis y la frecuencia de las irradiaciones con luz UV y las condiciones y la frecuencia de aplicación de TFD en el presente estudio y en ensayos anteriores de fotocarcinogénesis en ratones SKH-1 *hairless*.

A nivel clínico, la irradiación con luz UV indujo en la piel de los ratones la aparición inicial de enrojecimiento o eritema y de lesiones cutáneas de tipo papilomatoso y pequeño tamaño ($\leq 2\text{mm}$), algunas de las cuales revirtieron de forma espontánea durante las primeras semanas posteriores a su aparición. En los animales que no fueron sometidos a tratamiento fotodinámico, la acumulación progresiva de luz UV durante las semanas subsiguientes ocasionó un incremento en el número de lesiones, hasta que al final del experimento cada animal presentaba una media de aproximadamente 11 lesiones en la zona fotoexpuesta. De esas lesiones, en torno al 15% presentaron un diámetro superior a 5 mm por lo que, en base a los criterios de tamaño establecidos, fueron consideradas lesiones de tipo carcinomatoso, resultantes, según su seguimiento clínico, de la progresión de los papilomas iniciales. Esta misma secuencia de aparición de lesiones clínicas inducidas por luz UV concuerda con lo descrito en trabajos realizados por otros autores en el modelo SKH-1 *hairless* (Cano *et al.*, 2010; de Gruijl *et al.*, 1993; Liu *et al.*, 2004; Mitchel *et al.*, 1999; Rebel *et al.*, 2001; Sharfaei *et al.*, 2001; Sharfaei *et al.*, 2002; Stender *et al.*, 1997).

En el caso de los ratones irradiados con UV y tratados con TFD se produjo un retraso en la aparición de lesiones cutáneas con respecto a los sometidos exclusivamente a luz UV. Esto se observó fundamentalmente en la última etapa del proceso experimental, aproximadamente a partir de la semana 24, cuando los

animales habían recibido 3 sesiones de TFD. A partir de este momento, el incremento del número de lesiones en los animales no sometidos a TFD fue hasta 5 veces superior con respecto a los animales tratados con TFD. Al final del experimento, la media de lesiones por ratón en el grupo sometido a TFD fue de 4-5, a lo que se añade que no todos los animales habían desarrollado lesiones. La TFD también previno la aparición de lesiones de tipo carcinomatoso y, por tanto, la transformación de lesiones premalignas en lesiones malignas. Al término del experimento, en torno al 60% de las lesiones desarrolladas por estos animales eran lesiones pequeñas ($\leq 2\text{mm}$ de diámetro) y sólo un 5% superaban los 5 mm de diámetro.

Estos resultados observados a nivel clínico, fueron confirmados morfológicamente mediante el análisis histológico de la piel. La radiación UV indujo en la arquitectura epidérmica modificaciones características del desarrollo y la evolución de un proceso de fotocarcinogénesis (Benavides *et al.*, 2009; Cano *et al.*, 2010; Reichrath, 2006; Stender *et al.*, 1997; Yanofsky *et al.*, 2011). La epidermis de los ratones a los que no se aplicó TFD mostró zonas engrosadas o hiperplásicas, resultantes del proceso de hiperproliferación experimentado por los queratinocitos. Además, aparecieron alteraciones correspondientes a etapas más avanzadas del proceso carcinogénico, como la displasia del estrato basal epidérmico observada en las lesiones papilomatosas y, en mayor medida, en lesiones de tipo CCE. Característica indicativa de las lesiones más agresivas y con mayor grado de malignización fue la interrupción o la ruptura de la lámina basal subyacente a la epidermis, así como la penetración de queratinocitos con morfologías atípicas hacia la dermis reticular.

El tratamiento fotodinámico minimizó estas alteraciones producidas por la luz UV. Así, la epidermis de los ratones sometidos a TFD mostró, en general, una arquitectura aparentemente normal. En áreas determinadas sufrió hiperplasia y, en las lesiones papilomatosas desarrolladas, se observó cierto grado de displasia basal.

Como se ha citado, las lesiones cutáneas inducidas por la radiación UV en la piel de estos ratones se originan a partir de áreas hiperplásicas. Por tanto, los cambios morfológicos detectados en nuestro modelo animal son el resultado, entre otros factores, del comportamiento hiperproliferativo de los queratinocitos, una característica con relevancia biológica en el proceso de carcinogénesis (Einspahr *et al.*, 2006). Por ello, con el objetivo de establecer una relación entre las alteraciones observadas y la

actividad proliferativa de las células epidérmicas, se llevó a cabo el análisis molecular del índice de proliferación. Un excelente marcador de proliferación celular y, por tanto, de células iniciadas y del comportamiento biológico de lesiones premalignas y malignas, es **PCNA** (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*), una proteína nuclear de 36 kDa que actúa como proteína auxiliar de la ADN polimerasa delta, asociada a la replicación y la reparación del ADN. La actividad de PCNA durante el ciclo celular es variable, alcanzando su máxima concentración al final de la fase G1 y, fundamentalmente, en la transición G1-S (de Sousa *et al.*, 2009). Estudios anteriores llevados a cabo en pacientes con QAs y CCEs han mostrado la sobreexpresión de este marcador en ambos tipos de lesiones (e incluso en zonas adyacentes a las mismas), con respecto a la piel normal (Dornelas *et al.*, 2009; Einspahr *et al.*, 2006). En estudios realizados en modelos de ratón, también se ha confirmado el aumento de expresión de PCNA en este tipo de lesiones. De hecho, se ha comprobado que una única dosis de luz UV equivalente a 180 mJ/cm² es capaz de inducir un aumento en la expresión de PCNA en la epidermis (El-Abaseri *et al.*, 2005; Gu *et al.*, 2005). Estos resultados descritos en publicaciones anteriores fueron confirmados en este trabajo.

La evaluación del índice de proliferación celular se llevó a cabo a través de técnicas inmunohistoquímicas. La epidermis de aquellos ratones que no recibieron TFD mostró un aumento de expresión de PCNA en las alteraciones epiteliales inducidas por la radiación UV, así como modificaciones en su patrón de expresión. En una epidermis no dañada, la expresión de PCNA se restringe casi de forma exclusiva a los queratinocitos del estrato basal o proliferativo. Sin embargo, en las zonas de epidermis engrosada se localizaron núcleos inmunorreactivos también en estratos suprabasales. En lesiones de tipo papilomatoso y de tipo CCE, PCNA se expresó en todo el espesor epidérmico, acentuadamente en los estratos cercanos a la dermis subyacente. Concretamente, la mayor expresión de PCNA se registró en los CCEs *in situ*. Por el contrario, en aquellos CCEs que invadieron la dermis, la cantidad de queratinocitos que expresaban este marcador resultó significativamente menor que en la piel control, probablemente debido a la dispersión de los mismos entre los fibroblastos de la dermis papilar, negativos para PCNA.

Estos efectos inducidos en la expresión de PCNA por la luz UV fueron atenuados por el tratamiento fotodinámico. La epidermis irradiada y simultáneamente sometida a TFD, en general, mostró expresión de este marcador en el estrato basal o proliferativo, similar a lo que sucede en una epidermis normal. En las zonas que experimentaron hiperplasia o desarrollaron alguna lesión papilomatosa se apreció una

mayor expresión de PCNA, aunque fue significativamente menor que la observada en estos mismos tipos de lesiones en animales expuestos a luz UV y no tratados con TFD.

El comportamiento hiperproliferativo de los queratinocitos se encuentra relacionado con modificaciones en la progresión normal del ciclo celular. Así, las alteraciones dirigidas a evadir los puntos de control que regulan el crecimiento y la división celular son características en el proceso de carcinogénesis (Hanahan y Weinberg, 2000; Hanahan y Weinberg, 2011). El punto de restricción presente al final de la fase G1 del ciclo, cuya superación supone la entrada en replicación del material genético de la célula, está controlado por un complejo de proteínas, entre las que se incluyen las oncoproteínas ciclina D1 y ciclina E1, implicadas en la ruta de control del ciclo celular de pRb. Las ciclinas D1 y E1 actúan como reguladores positivos de la progresión del ciclo puesto que, al acomplejarse con las quinasas dependientes de ciclina CDK4/6 y CDK2, promueven la fosforilación inactivante de pRb, evento que desencadena la maquinaria requerida para que se inicie la fase S. Por otro lado, el punto de control G2-M se encuentra regulado por otra ciclina, la B1, cuya unión a CDK1 promueve la división mitótica.

Se evaluaron los efectos de la luz UV y de la TFD sobre la expresión de estas tres ciclinas en la epidermis, mediante técnicas inmunohistoquímicas en el caso de ciclina D1 y mediante Western blot en el caso de las ciclinas E1 y B1.

La sobreexpresión de **ciclina D1** es una alteración frecuentemente implicada en la carcinogénesis cutánea y ha sido descrita como un evento temprano de este proceso en numerosas publicaciones (Burnworth *et al.*, 2007; Caldon y Musgrove, 2010; Han y He, 2009; Lapenna y Giordano, 2009). Estudios clínicos en pacientes indican la sobreexpresión de esta proteína tanto en QAs como en CCEs, así como la alteración de su patrón normal de expresión, que en este tipo de lesiones resulta heterogéneo y focalizado en los bordes invasivos de la lesión (Akervall *et al.*, 1997; Bito *et al.*, 1995; Burnwoth *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2010). Balasubramanian y colaboradores (1999), en un estudio de fotocarcinogénesis utilizando el modelo *SKH-1 hairless*, detectaron el incremento de expresión tanto de ciclina D1 como de la quinasa con la que se acompleja, CDK4, en lesiones de tipo papilomatoso y en CCEs.

Nuestros resultados indicaron una mayor cantidad de queratinocitos inmunorreactivos para esta proteína y la alteración de su patrón de expresión en la epidermis de los animales no sometidos a TFD, con respecto a una epidermis control.

Los focos de hiperplasia epidérmica mostraron expresión de esta proteína no sólo en queratinocitos basales, como ocurre en una epidermis normal, sino también en estratos suprabasales. En lesiones de tipo papilomatoso y carcinomatoso, se observaron núcleos positivos en toda la epidermis, principalmente en las capas próximas a la dermis subyacente. La mayor expresión de ciclina D1 se detectó en CCEs *in situ*, en los que todavía se mantiene bien definida la lámina basal.

En cuanto a **ciclina E1**, nuestros resultados también señalaron un incremento de su expresión en las lesiones desarrolladas por los ratones no tratados con TFD, tanto en las de tipo papilomatoso como en los CCEs. Las modificaciones que la radiación UV pudiera estar induciendo en la expresión en la piel de esta proteína reguladora de G1-S están, hasta el momento, poco definidas. De hecho, determinadas publicaciones muestran resultados contradictorios en cuanto al comportamiento de esta proteína en estas lesiones cutáneas. Bito y colaboradores (1997) analizaron la expresión de ciclina E1 en pacientes con QAs y CCEs, determinando que ciclina E1 parecía estar implicada en la formación de lesiones premalignas y no así en la progresión a CCEs, en los que la proteína aparecía subexpresada con respecto a las lesiones benignas. Otro estudio realizado en CCEs y lesiones escamosas intraepiteliales de cuello del útero procedentes de pacientes señaló, sin embargo, la sobreexpresión de ciclina E1 en estos tumores (Arvanitis y Spandidos, 2008). Por otra parte, el grupo de Balasubramanian y col. (1999) llevó a cabo un ensayo de fotocarcinogénesis con luz UV en piel de ratones SKH-1 *hairless* en el que se observó un aumento en la expresión tanto de ciclina E1 como de CDK2 (quinasa con la cual se acompleja).

Al igual que sucedió con ciclina E1, nuestro análisis mostró un aumento significativo de la expresión de **ciclina B1** en los papilomas y los CCEs desarrollados por los ratones a los que no se aplicó tratamiento fotodinámico. Los grupos de Athar y col. (2000) y Pavey y col. (2001) analizaron el efecto de una dosis puntual de luz UV (equivalente a 200 mJ/cm²) en queratinocitos epidérmicos humanos inmortalizados (células HaCat), observando que, durante las 24-48 h posteriores a la irradiación, los niveles de ciclina B1 no sufrían modificaciones significativas y, además, se producía la acumulación de complejos ciclina B1-CDK1 inactivos, con la consecuente parada del ciclo celular en G2-M. Sin embargo, estudios en pacientes que han desarrollado CCEs de cuello y cabeza, ponen de manifiesto la sobreexpresión de ciclina B1 en estas lesiones, hecho que se considera como marcador de mal pronóstico y se asocia a tasas elevadas de recurrencia y metástasis (Hassan *et al.*, 2002).

Los efectos de la TFD, en base a nuestros resultados, parecen estar dirigidos a mantener una progresión adecuada del ciclo celular, en la que se respete la función de los puntos de control localizados en las transiciones entre fases. En la epidermis de los animales que recibieron tratamiento fotodinámico, la expresión de las ciclinas D1, E1 y B1, sobreestimulada por la luz UV, mostró tendencia a revertir hacia los niveles fisiológicos normales. El patrón de distribución de ciclina D1, en general, se restringió a escasos queratinocitos basales, de forma similar al de la epidermis normal. La expresión de esta proteína se incrementó en las regiones de epidermis tratada que sufrieron hiperplasia o en las que se formaron lesiones papilomatosas, pero de forma significativamente menor que en estos mismos tipos de lesiones en piel no tratada con TFD. En el caso de ciclina E1 y ciclina B1, como muestran los análisis por Western blot, sus niveles de expresión se mantuvieron similares a los de una epidermis normal. Aunque se apreció un ligero aumento de expresión en esas zonas concretas de epidermis tratada que se engrosaron, no se trató de un aumento significativo.

Hasta la fecha, las alteraciones inducidas por exposición a luz UV a nivel molecular mejor definidas son las mutaciones inactivantes del gen supresor tumoral **p53**, descritas en más del 50% de los cánceres en humanos (Reichrath, 2006). Numerosos estudios describen estas mutaciones como eventos tempranos en el proceso de carcinogénesis cutánea (Berg *et al.*, 1996; Brash *et al.*, 1991; Burnworth *et al.*, 2007; de Gruijl y Rebel, 2008; Duensing y Duensing, 2005; Kanellou *et al.*, 2008; Ratushny *et al.*, 2012; van Kranen *et al.*, 2005). La proteína p53 actúa como un gen supresor de tumores, debido a su capacidad de controlar el crecimiento normal de la célula y mantener la estabilidad genómica. En respuesta a diversas formas de estrés celular, como el ocasionado por la exposición a luz UV, p53 ejerce su papel regulador bien induciendo la parada del ciclo celular en G1 (lo que permite la reparación del ADN dañado antes de que se produzca su replicación), bien conduciendo a la célula al proceso apoptótico. La activación de p53 implica su fosforilación en uno o varios residuos de serina y su posterior translocación al núcleo, donde regula la actividad transcripcional de diversos genes, impidiéndose la puesta en marcha de la maquinaria de replicación del ADN (Reichrath, 2006; Moll y Petrenko, 2003; Ratushny *et al.*, 2012).

La radiación UV induce daño directo al ADN principalmente a través de la formación de CPDs y 6-4 PP. Este daño directo, en caso de no ser reparado adecuadamente, da lugar a mutaciones características, denominadas “mutaciones

firma". La presencia de este tipo de mutaciones en el gen *p53* ha sido descrita en lesiones cutáneas premalignas y malignas y se encuentra documentada tanto en humanos como en modelos de ratón. En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes se ha registrado *p53* mutado en aproximadamente un 60-70% de QAs, un 40% de EBs y un 54-90% de CCEs (Ziegler *et al.*, 1994; Campbell *et al.*, 1993; Burnworth *et al.*, 2007; Ratushny *et al.*, 2012). Resultados similares han sido hallados también en ensayos experimentales en el modelo SKH-1 *hairless*, encontrándose *p53* mutado en el 50-90% de las lesiones desarrolladas por estos ratones tras su exposición crónica a luz UV (Dumaz *et al.*, 1997; Kramata *et al.*, 2005; Queille *et al.*, 1998).

En el presente trabajo, el análisis inmunohistoquímico de *p53* indicó un aumento de la expresión de esta proteína inducido por la radiación UV en los ratones no sometidos a TFD. Mientras que en la epidermis normal *p53* resultó prácticamente indetectable, en áreas hiperplásicas de la epidermis de estos ratones pudieron apreciarse focos o agrupaciones de queratinocitos positivos, distribuidos heterogéneamente en forma de parches en la zona afectada. En lesiones papilomatosas y CCEs se apreciaron queratinocitos inmunorreactivos en toda la epidermis y, fundamentalmente, en los bordes invasivos de la lesión, perdiéndose esa distribución parcheada inicial observada en las zonas engrosadas. Los niveles más elevados de expresión se detectaron en CCEs *in situ*, en los que la expresión de *p53* fue significativamente mayor que en el resto de alteraciones. En la valoración inmunohistoquímica no es posible saber si la sobreexpresión observada es de *p53* nativo o mutado. De cualquier modo, se sabe que la proteína mutada es mucho más estable y que la proteína funcional que, al ser más lábil, sería más difícil de ser detectada mediante inmunohistoquímica. Por este motivo, habitualmente se asocia la sobreexpresión a mutación.

La aparición de focos dispersos de células fuertemente inmunorreactivas para *p53* tras la irradiación con luz UV ha sido descrita en diversos estudios de fotocarcinogénesis en el modelo de ratón SKH-1 *hairless* (Berg *et al.*, 1996; Rebel *et al.*, 2001; Rebel *et al.*, 2005; van Kranen *et al.*, 2005). Estos *clusters* inmunopositivos presentan *p53* mutado, lo que confiere a estos queratinocitos iniciados resistencia al proceso apoptótico y da lugar a una disminución de la formación de células *sunburn*. En última instancia, la exposición crónica a luz UV induce la acumulación de mutaciones en *p53* y permite la expansión clonal de esos queratinocitos iniciados, que culmina con la formación de una lesión precancerosa o papilomatosa. Dichos clones

expandidos, resistentes a la apoptosis, pueden ser dianas de mutaciones adicionales en *p53* o mutaciones otros genes, lo que induce la progresión de las lesiones premalignas a carcinomas (Kramata *et al.*, 2005; Berg *et al.*, 1996; Reichrath, 2006).

Nuestros resultados mostraron que la sobreexpresión de *p53* inducida por la luz UV en la epidermis también fue atenuada por el tratamiento fotodinámico. En términos generales, la epidermis de los animales sometidos a TFD no mostró expresión de *p53* detectada mediante inmunohistoquímica, como ocurre en una epidermis normal. En áreas hiperplásicas sí aparecieron focos dispersos de células inmunorreactivas. Y en lesiones papilomatosas, estas células inmunorreactivas se visualizaron en toda la lesión, aunque de forma principal en los bordes invasivos. No obstante, la expresión de *p53* en las zonas hiperplásicas y en los papilomas del grupo *UV-TFD* fue significativamente inferior a la registrada en estos dos mismos tipos de lesiones en piel no tratada con TFD.

El daño que la radiación UV origina en el ADN da lugar a la alteración de numerosas vías de transducción de señales que son críticas en el mantenimiento de la homeostasis de la piel. Así, directa o indirectamente, induce la activación de diversas cascadas de transducción integradas por quinasas serina/treonina. De esta forma, se ha descrito que la luz UV desencadena la activación de miembros de la familia de proteínas MAPK, incluyendo ERK1/2, JNK y p38 (Bode y Dong, 2003; Cao y Wan, 2009; Chen y Bowden, 1999; Ming *et al.*, 2010). Aunque el mecanismo detallado a través del cual tiene lugar esta activación no está aún definido, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), está considerado uno de los mediadores críticos entre la luz UV y la respuesta de los queratinocitos epidérmicos. Así, la activación de las cascadas mediadas por MAPKs podría estar desencadenada, en primera instancia, por una activación de EGFR independiente de ligando inducida por la radiación UV (Cao y Wan, 2009; El-Abaseri *et al.*, 2005). En cualquier caso, las MAPKs juegan un papel importante en numerosas respuestas celulares inducidas por la luz UV. Una vez activadas, se translocan al núcleo, donde inducen la activación de diversas dianas implicadas en distintos procesos biológicos (López-Camarillo *et al.*, 2012).

Se ha indicado que la señalización mediada por ERK1/2 se encuentra implicada en la modulación de diversos procesos que regulan la proliferación celular, por lo que, en la actualidad, inhibidores de estas dos proteínas quinasas están siendo introducidos en ensayos clínicos para la evaluación de su potencial como agentes

anticancerígenos (Roux y Blenis, 2004). No obstante, en el caso concreto del CCM, el comportamiento de esta cascada de señalización no se encuentra bien descrito.

El efecto de la luz UV sobre la expresión en la piel de los dos miembros pertenecientes a la subfamilia ERK (ERK1 y ERK2), se analizó en este estudio mediante Western blot. En la piel de los ratones fotoexpuestos no tratados con TFD, los niveles de expresión de ERK1/2 no experimentaron variaciones con respecto a la piel normal. Sin embargo, en estos ratones, el grado de fosforilación de ERK1/2 y, por tanto, los niveles de ERK1/2 activas, sí fueron más elevados en las lesiones precancerosas y de tipo CCE que en la piel normal.

En ensayos anteriores llevados a cabo en queratinocitos humanos en cultivo, se ha descrito también el aumento de la actividad de la ruta de señalización de ERK tras la irradiación con luz UVB (Chen *et al.*, 2001). El grupo de Melnikova y colaboradores (2003) señaló también el aumento de las formas activas de ERK en tumores inducidos por luz UVB en el modelo de ratón C3H. Más recientemente, el grupo de Ming y colaboradores (2010) obtuvo resultados similares en ratones C57BL6 expuestos también a luz UVB. No obstante, en contraposición con estos estudios, otros autores han indicado que el único componente de la luz UV capaz de estimular la cascada de ERK es el componente C. Así, el grupo de Dhanwanda y colaboradores (1995), señaló que la luz UVC era capaz de inducir la activación de las vías de ERK y JNK en queratinocitos de ratón en cultivo, mientras que la luz UVB no lo era. Por otra parte, también se ha descrito que los componentes A y B de la luz UV no son efectivos a la hora de activar rutas de MAPKs en queratinocitos de ratón, sugiriendo la existencia de diferencias en el sistema de regulación de la activación de estas proteínas entre humano y ratón (López-Camarillo *et al.*, 2012).

En contraste con estos resultados, los aquí presentados indicaron que la activación de la cascada de ERK por exposición a luz UV, observada a través del incremento del grado de fosforilación de ERK1/2, no tuvo lugar en la epidermis sometida a tratamiento fotodinámico, ni siquiera en aquellas zonas que experimentaron hiperplasia.

En base a todos los resultados obtenidos en este estudio a nivel clínico, morfológico y molecular, se plantea el modelo de fotocarcinogénesis en piel de ratones SKH-1 *hairless* representado en la Fig. 50. La luz UV actúa como carcinógeno completo en la formación de tumores cutáneos. En primer lugar ejerce un papel como iniciador, induciendo eventos tempranos que dan origen a “células iniciadas”, entre los

que cabe destacar la mutación inactivante del gen *p53*, cuya función como regulador del ciclo celular e inductor de apoptosis frente a daños en el ADN, queda anulada. En segundo lugar, la luz UV actúa como promotor, estimulando la producción de diversos factores de crecimiento, así como la activación de sus receptores y, por tanto, la proliferación celular. Entre dichos factores de crecimiento se encuentra EGF, cuyo receptor, EGFR, una vez activo desencadena la activación de rutas de señalización citoplasmáticas. Es el caso de las rutas mediadas por MAPKs, que interceden entre diversas señales extracelulares y gran variedad de procesos biológicos relacionados fundamentalmente con proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Concretamente, la cascada de ERK podría encontrarse activada constitutivamente en este proceso de promoción. La activación de ERK1/2 estimula la proliferación celular promoviendo la progresión del ciclo a través de la transición G1-S. Así, es capaz de inducir la síntesis de ciclinas implicadas en esta transición del ciclo, como ciclina D1 y ciclina E1, que al acomplejarse con sus respectivas CDKs (CDK4/6 y CDK2) y formar complejos ciclina-CDK activos, desencadenan la entrada de la célula en la fase de replicación del ADN. Por otra parte, se ha descrito que ERK1/2 activas podrían actuar estabilizando *p53* mutada mediante fosforilación constitutiva en la serina 15, lo que daría lugar a una acumulación de la proteína mutada durante el proceso de promoción. Todos estos eventos, orientados hacia el comportamiento hiperproliferativo de los queratinocitos y su crecimiento descontrolado, pueden culminar en la formación de una lesión papilomatosa en la piel de estos ratones, situación precancerosa equivalente a la QA en humanos. Las condiciones de exposición a luz UV de forma crónica contribuyen al mantenimiento de dichas alteraciones y esta situación descrita, que finalmente desencadenan la progresión de la lesión precancerosa a una la lesión de tipo CCE. Durante la progresión, la luz UV continúa activando cascadas de señalización mediadas por MAPKs y el ciclo celular continúa funcionando de forma descontrolada, evitando los puntos de control que regulan el inicio de fase de replicación y la división celular. Además, *p53* es susceptible de sufrir mutaciones adicionales.

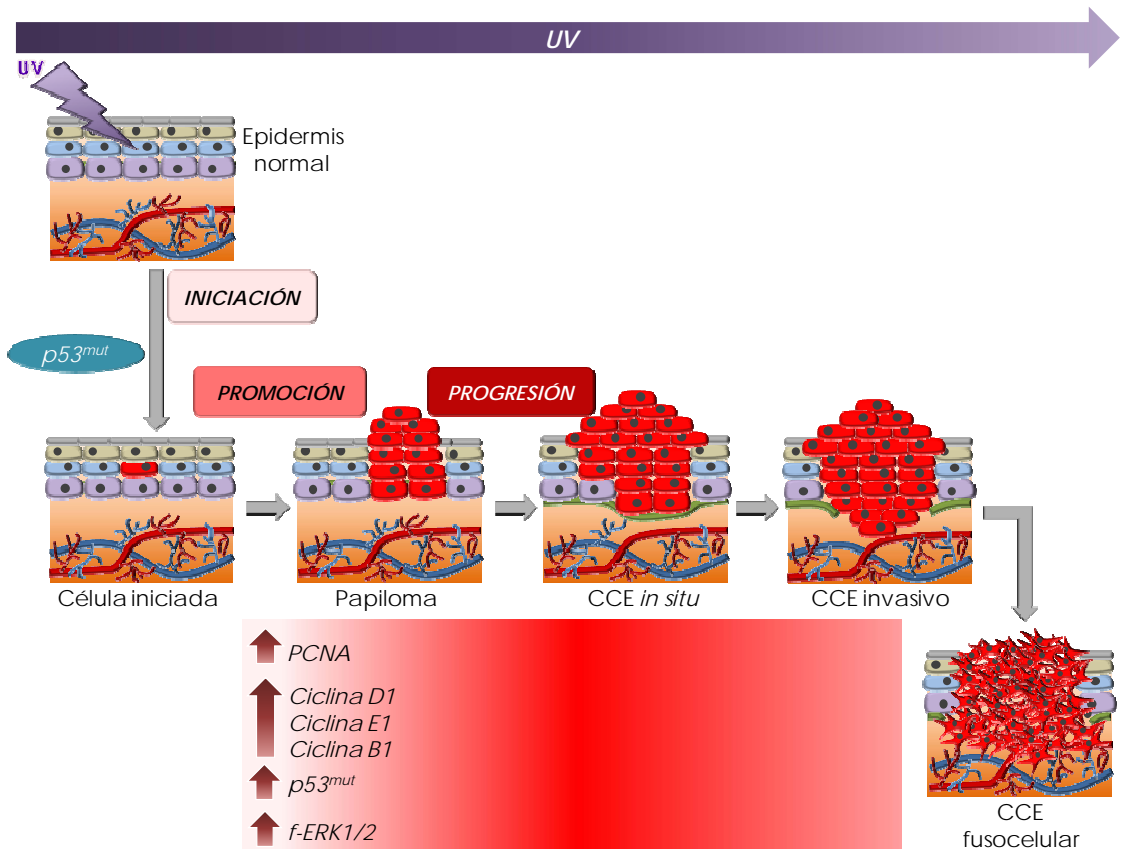


Fig. 50 | Modelo de fototocarcinogénesis inducida por exposición a luz UV en piel de ratones SKH-1 *hairless*. El proceso de fototocarcinogénesis por exposición a luz UV comienza con una primera etapa de iniciación en la que se inducen eventos tempranos, como la mutación inactivante de *p53*, y que da lugar a una población de células iniciadas en la epidermis. En la etapa de promoción, la activación de diversas rutas de señalización estimula la progresión del ciclo celular y, por tanto, la hiperproliferación de los queratinocitos. Así, la activación de la cascada ERK promueve la transición G1-S, induciendo la síntesis de las ciclinas D1 y E1. Todo esto culmina con la formación de una lesión precancerosa, de tipo papilomatosa. La exposición crónica a luz UV contribuye al mantenimiento de las alteraciones descritas, que promueven la progresión de la lesión papilomatosa a CCE y actúan durante esta última etapa.

En todo este proceso, la aplicación de TFD en momentos determinados durante la irradiación con luz UV parece atenuar el papel de este carcinógeno en las etapas de promoción y, fundamentalmente, de progresión maligna (Fig. 51). Este hecho queda patente, en primer lugar, por la disminución del número de lesiones desarrolladas por los animales que recibieron tratamiento fotodinámico, lo que sugiere que el tratamiento podría estar eliminando de forma selectiva las células ya iniciadas. En segundo lugar, porque la mayoría de lesiones desarrolladas correspondieron a situaciones precancerosas que, de forma excepcional, experimentaron la etapa de progresión. Y, por último, por la disminución de la expresión, en comparación con una situación en la que no se aplica TFD, de biomarcadores de proliferación (y, por tanto, de la actividad proliferativa epidérmica), protooncogenes y genes supresores de

tumores, que fundamentalmente mostraron una expresión dentro de los niveles fisiológicos normales.

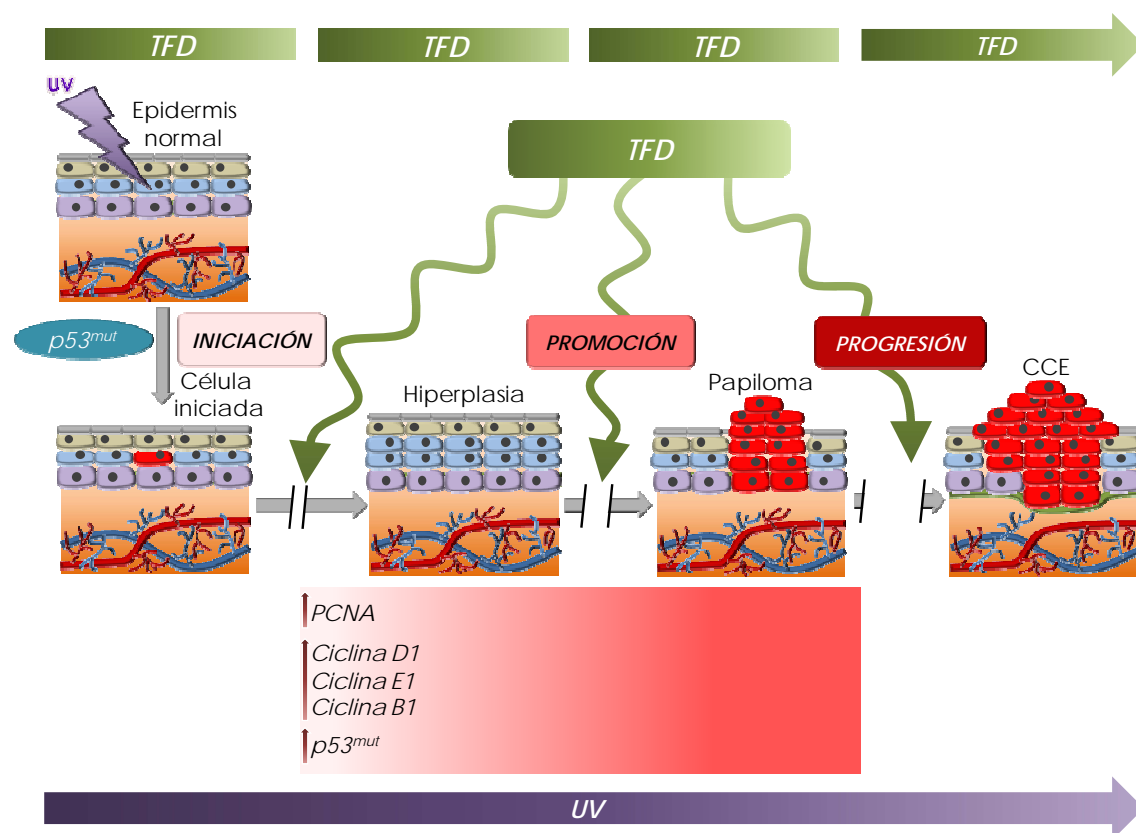


Fig. 51 | Efecto de la TFD en el proceso de fotocarcinogénesis inducida por exposición a luz UV en piel de ratones SKH-1 *hairless*. La aplicación de TFD atenúa los efectos de la luz UV a lo largo del proceso de fotocarcinogénesis. Actúa sobre la etapa de promoción, retrasando la formación de lesiones papilomatosas, y también sobre la etapa de progresión, previniendo la formación de CCEs. Esto se correlaciona con la disminución del nivel de expresión de marcadores de proliferación (PCNA), protooncogenes (que codifican las ciclina D1, E1 y B1) y genes supresores de tumores (como el que codifica p53), en comparación con sus niveles de expresión en un proceso de fotocarcinogénesis no combinado con la aplicación de TFD.

No cabe duda de que estos datos son prometedores, puesto que señalan la posibilidad de utilizar la TFD para prevenir, o al menos retrasar, la aparición de lesiones cutáneas originadas por exposición a la luz de sol. Esto resulta importante en vista de la problemática arrojada por el preocupante incremento de casos de CCNM en la población caucásica. Además, es especialmente relevante en pacientes transplantados, quienes a causa de los tratamientos inmunosupresores recibidos presentan una probabilidad muy elevada con respecto a la población normal de desarrollar CCEs de elevado potencial metastásico.

No obstante, es imprescindible la realización de más trabajos encaminados a confirmar esta posibilidad terapéutica, que profundicen en los mecanismos intrínsecos

a la TFD para detallar sus efectos específicos y así intentar optimizar su aplicación de forma que aumente su eficacia frente a esta forma de cáncer.

Limitaciones del trabajo

Este trabajo contó con ciertas limitaciones que pudieron influir en los datos obtenidos.

En primer lugar, incluir un mayor número de casos en determinados análisis, como los de expresión proteica o los de *microarrays* de ARNm, habría aportado mayor potencia estadística y, por consiguiente, una certeza más elevada con respecto a lo expuesto.

En segundo lugar, a pesar de que el tratamiento fotodinámico en sí (incubaciones con Metvix® e irradiaciones con luz roja) no produjo la muerte de ningún animal, la anestesia por inyección intraperitoneal previa a la irradiación con luz roja sí ocasionó la muerte de ratones del grupo *UV-TFD*. La anestesia inhalatoria puede resultar menos agresiva, pero no se dispuso del equipo necesario para su administración.

En tercer lugar, el análisis histológico y molecular de más condiciones resultantes del período experimental habría proporcionado al estudio una información más completa. Por ejemplo, sería interesante realizar la evaluación de biopsias correspondientes a zonas de piel fotoexpuestas y no tratadas con TFD en las que no se desarrollaron lesiones. Asimismo, es de especial relevancia llevar a cabo el estudio de las lesiones de tipo CCE que desarrollaron los animales sometidos a tratamiento fotodinámico, puesto que se trata de lesiones resistentes a la TFD. Su análisis serviría para dilucidar posibles mecanismos a través de los cuales una lesión premaligna elude los efectos del tratamiento fotodinámico y experimenta la etapa de progresión maligna. En definitiva, el conocimiento de estos mecanismos de resistencia es trascendental para intentar optimizar al máximo la eficacia de la TFD.

--- F. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este trabajo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La piel de la superficie dorsal del lomo de los ratones SKH-1 *hairless* produce PpIX como consecuencia de la aplicación tópica de Metvix®. Esta producción es más intensa cuando previamente se ha inducido daño en la piel por exposición a luz UV.
2. La aplicación de TFD mediada por Metvix® y luz roja previene la aparición de lesiones clínicamente visibles premalignas (QAs) y malignas (CCEs) en ratones SHK-1 *hairless* expuestos de forma crónica a radiación UV. Asimismo, una vez inducido el fotodaño, el tratamiento fotodinámico retrasa la formación de dichas lesiones.
3. El análisis histológico de la piel se correlaciona con las observaciones clínicas. En la piel de la mayoría de los ratones sometidos a TFD de forma simultánea a la irradiación con luz UV la epidermis mantiene una arquitectura normal y, en las zonas de epidermis alterada, la TFD reduce tanto la hiperplasia como la displasia queratinocítica basal.
4. El uso potencial de la TFD dirigido a la prevención de lesiones cutáneas se ve apoyado por el papel atenuante del daño inducido por la luz UV que se le puede atribuir, a la luz de los resultados obtenidos a nivel molecular:
 - a) La TFD reduce la actividad proliferativa epidérmica, como refleja la disminución significativa de la expresión de PCNA en dicha localización.
 - b) La expresión de las ciclinas D1, E1 y B1, proteínas oncogénicas implicadas en la progresión del ciclo celular, disminuye en respuesta a TFD.
 - c) La TFD reduce la expresión del gen supresor de tumores *p53*, marcador temprano del proceso de fotocarcinogénesis.
 - d) La actividad de la vía de señalización de ERK, implicada en carcinogénesis, se reduce como consecuencia de la aplicación de TFD, manteniéndose en

un nivel fisiológico normal la expresión de las formas activas (fosforiladas) de ERK1 y ERK2.

5. En resumen, la TFD constituye una prometedora opción terapéutica para el tratamiento y la prevención del CCNM.

BIBLIOGRAFÍA

- Aceituno-Madera P**, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. *Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002*. Actas Dermosifiliogr. 101:39-46, 2010.
- Agostinis P**, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. *Photodynamic therapy of cancer: an update*. CA Cancer J Clin. 61:250-281, 2011.
- Akervall JA**, Michalides RJ, Mineta H, Balm A, Borg A, Dictor MR, Jin Y, Loftus B, Mertens F, Wennerberg JP. Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression. Cancer. 79:380-9, 1997.
- Akli S**, Keyomarsi K. *Cyclin E and its low molecular weight forms in human cancer and as targets for cancer therapy*. Cancer Biol Ther. 2:38-47, 2003.
- Alonso L**, Fuchs E. *Stem cells of the skin epithelium*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1:11830-11835, 2003.
- Andrade P**, Brites MM, Vieira R, Mariano A, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A. *Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology: a 5 year review*. An Bras Dermatol. 87:212-9, 2012.
- Arvanitis DA**, Spandidos DA. *Deregulation of the G1/S phase transition in cancer and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: a case control study*. Oncol Rep. 20:751-60, 2008.
- Assoian RK**, Klein EA. *Growth control by intracellular tension and extracellular stiffness*. Trends Cell Biol. 18:347-52, 2008.
- Athar M**, Walsh SB, Kopelovich L, Elmetts CA. *Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients*. Arch Biochem Biophys. 508:159-63, 2011.

- Athar M**, Kim AL, Ahmad N, Mukhtar H, Gautier J, Bickers DR. *Mechanism of ultraviolet B-induced cell cycle arrest in G2/M phase in immortalized skin keratinocytes with defective p53*. Biochem Biophys Res Commun. 277:107-11, 2000.
- Balasubramanian S**, Kim KH, Ahmad N, Mukhtar H. *Activation of telomerase and its association with G1-phase of the cell cycle during UVB-induced skin tumorigenesis in SKH-1 hairless mouse*. Oncogene. 18:1297-302, 1999.
- Bagazgoitia L**, Cuevas Santos J, Juarranz A, Jaén P. *Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers*. Br J Dermatol. 165:144-151, 2011.
- Balmain A**, Harris CC. *Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes*. Carcinogenesis. 21:371-7, 2000.
- Baptista J**, Martinez C, Leite L, Cochito M. *Our PDT experience in the treatment of non-melanoma skin cancer over the last 7 years*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 20:693-697, 2006.
- Benavides F**, Guénet JL. *Murine models for human diseases* Medicina (B Aires). 61:215-31, 2001.
- Benavides F**, Oberyshyn TM, VanBuskirk AM, Reeve VE, Kusewitt DF. *The hairless mouse in skin research*. J Dermatol Sci. 53:10-8, 2009.
- Bennett DC**. *Ultraviolet wavebands and melanoma initiation*. Pigment Cell Melanoma Res. 21:520-524, 2008.
- Berg RJ**, van Kranen HJ, Rebel HG, de Vries A, van Vloten WA, Van Kreijl CF, van der Leun JC, de Gruijl FR. *Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 93:274-278, 1996.

- Bissonnette R.** *Chemopreventative thoughts for photodynamic therapy.* Dermatol Clin. 25:95-100, 2007.
- Bissonnette R,** Tremblay JF, Juzenas P, Boushira M, Lui H. *Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques.* J Invest Dermatol. 119:77-83, 2002.
- Bito T,** Ueda M, Ahmed NU, Nagano T, Ichihashi M. *Cyclin D and retinoblastoma gene product expression in actinic keratosis and cutaneous squamouscell carcinoma in relation to p53 expression.* J Cutan Pathol. 22:427-434, 1995.
- Bito T,** Ueda M, Ito A, Ichihashi M. *Less expression of cyclin E in cutaneous squamous cell carcinomas than in benign and premalignant keratinocytic lesions.* J Cutan Pathol. 24:305-8, 1997.
- Blanpain C,** Fuchs E. *Epithelial stem cells: turning over new leaves.* Cell. 128:445-58, 2007.
- Blanpain C,** Fuchs E. *Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin.* Nat Rev Mol Cell Biol. 10:207-217, 2009.
- Blume JE,** Oseroff AR. *Aminolevulinic acid photodynamic therapy for skin cancers.* Dermatol. Clin. 25:5-14, 2007.
- Dong Z,** Bode AM. *Dialogue between ERKs and JNKs: friendly or antagonistic?* Mol Interv. 3:306-8, 2003.
- Boutwell RK.** *The function and mechanism of promoters of carcinogenesis.* CRC Crit Rev Toxicol. 2:419-443, 1974.

- Braathen LR**, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005.* J Am Acad Dermatol. 56:125-143, 2007.
- Brash DE**, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, Halperin AJ, Pontén J. *A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma.* Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 88:10124-10128, 1991.
- Bueth D**, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. *Focus Issue on Squamous Cell Carcinoma: Practical Concerns Regarding the 7th Edition AJCC Staging Guidelines.* J Skin Cancer. 2011:156-391, 2011.
- Burnworth B**, Arendt S, Muffler S, Steinkraus V, Bröcker EB, Birek C, Hartschuh W, Jauch A, Boukamp P. *The multi-step process of human skin carcinogenesis: a role for p53, cyclin D1, hTERT, p16, and TSP-1.* Eur J Cell Biol. 86:763-80, 2007.
- Burnworth B**, Popp S, Stark HJ, Steinkraus V, Bröcker EB, Hartschuh W, Birek C, Boukamp P. *Gain of 11q/cyclin D1 overexpression is an essential early step in skin cancer development and causes abnormal tissue organization and differentiation.* Oncogene. 25:4399-412, 2006.
- Caldon CE**, Musgrove EA. *Distinct and redundant functions of cyclin E1 and cyclin E2 in development and cancer.* Cell Div. 17:5-20, 2010.
- Calzavara-Pinton PG**, Venturini M, Sala R. *Photodynamic therapy: update 2006.* Part 1: Photochemistry and photobiology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 21:293-302, 2007.
- Campbell C**, Quinn AG, Ro YS, Angus B, Rees JL. *p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin.* J. Invest. Dermatol. 100:746-748, 1993.

- Cano A**, Gómez FJ, Álvarez N, Sánchez-Pedreño P, Vicente V. Modelo de fotocarcinogénesis cutánea en ratones SKH-1 por radiación ultravioleta. *Rev Esp Patol.* 43:191-5, 2010.
- Cao C**, Wan Y. *Parameters of protection against ultraviolet radiation-induced skin cell damage.* *J Cell Physiol.* 220:277-84, 2009.
- Casar B**, Pinto A, Crespo P. *ERK dimers and scaffold proteins: unexpected partners for a forgotten (cytoplasmic) task.* *Cell Cycle.* 8:1007-1013, 2009.
- Chen W**, Bowden GT. *Activation of p38 MAP kinase and ERK are required for ultraviolet-B induced c-fos gene expression in human keratinocytes.* *Oncogene.* 18(52):7469-76, 1999.
- Chen W**, Tang Q, Gonzales MS, Bowden GT. *Role of p38 MAP kinases and ERK in mediating ultraviolet-B induced cyclooxygenase-2 gene expression in human keratinocytes.* *Oncogene.* 20:3921-6, 2001.
- Christensen E**, Warloe T, Kroon S, Funk J, Helsing P, Soler AM, Stang HJ, Vatne O, Mørk C; Norwegian Photodynamic Therapy (PDT) Group. *Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24:505-512, 2010.
- Daya-Grosjean L**, Sarasin A. *The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors.* *Mutat Res.* 571:43-56, 2005.
- de Gruijl FR**, van der Leun JC. *Development of skin tumors in hairless mice after discontinuation of ultraviolet irradiation.* *Cancer Res.* 51:979-84, 1991.
- de Gruijl FR**, Sterenborg HJ, Forbes PD, Davies RE, Cole C, Kelfkens G, van Weelden H, Slaper H, van der Leun JC. *Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice.* *Cancer Res.* 53: 53-60, 1993.

- de Gruijl FR.** *Skin cancer and solar UV radiation.* Eur J Cancer. 35:2003-9; 1999.
- de Gruijl FR, Forbes PD.** *UV-induced skin cancer in a hairless mouse model.* Bioessays. 17:651-60, 1995.
- de Gruijl FR, Rebel H.** *Early events in UV carcinogenesis--DNA damage, target cells and mutant p53 foci.* Photochem Photobiol. 84:382-7, 2008.
- de Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE.** Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 14:563-7, 2009.
- Dhanwada KR, Dickens M, Neades R, Davis R, Pelling JC.** *Differential effects of UV-B and UV-C components of solar radiation on MAP kinase signal transduction pathways in epidermal keratinocytes.* Oncogene. 11:1947-53, 1995.
- Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R.** *Photodynamic therapy of malignant tumours.* Lancet. 2:1175-7, 1972.
- Diepgen TL, Mahler V.** *The epidemiology of skin cancer.* Br J Dermatol. Suppl 61:1-6, 2002.
- DiGiovanni J.** *Multistage carcinogenesis in mouse skin.* Pharmacol Ther. 54:63-128, 1992.
- Dlugosz A, Merlino G, Yuspa SH.** *Progress in cutaneous cancer research.* J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 7:17-26, 2002.
- Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK.** *Photodynamic therapy for cancer.* Nat. Rev. Cancer. 3:380-387, 2003.
- Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP.** *Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin spinocellular carcinoma and actinic keratosis.* An Bras Dermatol. 84:469-75, 2009.

- Dougherty TJ**, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. *Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors*. Cancer Res. 38:2628-35, 1978.
- Dougherty TJ**, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG. *Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light*. J Natl Cancer Inst. 55:115-121, 1975.
- Dragieva G**, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, Kempf W. *A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients*. Br J Dermatol. 151:196-200, 2004.
- Duensing A**, Duensing S. *Guilt by association? p53 and the development of aneuploidy in cancer*. Biochem Biophys Res Commun. 331:694-700, 2005.
- Dumaz N**, van Kranen HJ, de Vries A, Berg RJ, Wester PW, van Kreijl CF, Sarasin A, Daya-Grosjean L, de Gruijl FR. *The role of UV-B light in skin carcinogenesis through the analysis of p53 mutations in squamous cell carcinomas of hairless mice*. Carcinogenesis. 18:897-904, 1997.
- Dzietczenia J**, Wróbel T, Jaźwiec B, Mazur G, Butrym A, Kuliczkowski K. *Expression of cyclin A and bone morphogenetic protein receptors and response to induction therapy in patients with acute leukemias*. Leuk Lymphoma. 52:2336-2341, 2011.
- Einspahr JG**, Xu MJ, Warneke J, Saboda K, Ranger-Moore J, Bozzo P, Duckett L, Goldman R, Lin P, Buckmeier J, Alberts DS. *Reproducibility and expression of skin biomarkers in sun-damaged skin and actinic keratoses*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 15:1841-8, 2006.
- El-Abaseri TB**, Fuhrman J, Trempus C, Shendrik I, Tennant RW, Hansen LA. *Chemoprevention of UV light-induced skin tumorigenesis by inhibition of the epidermal growth factor receptor*. Cancer Res. 65:3958-65, 2005.
- Elder DE**. *Dysplastic naevi: an update*. Histopathology. 56:112-120, 2010.

- Fernández-Guarino M**, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaén P. *Terapia fotodinámica: nuevas indicaciones*. Actas Dermosifiliogr. 98:377-395, 2007.
- Fotinos N**, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. *5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives*. Photochem Photobiol. 82:994-1015, 2006.
- Frame S**, Crombie R, Liddell J, Stuart D, Linardopoulos S, Nagase H, Portella G, Brown K, Street A, Akhurst R, Balmain A. *Epithelial carcinogenesis in the mouse: correlating the genetics and the biology*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 353:839-45, 1998.
- Freier K**, Hofele C, Knoepfle K, Gross M, Devens F, Dyckhoff G, Plinkert P, Lichter P, Herold-Mende C. *Cytogenetic characterization of head and neck squamous cell carcinoma cell lines as model systems for the functional analyses of tumor-associated genes*. J Oral Pathol Med. 39:382-389, 2010.
- Garland MJ**, Cassidy CM, Woolfson D, Donnelly RF. *Designing photosensitizers for photodynamic therapy: strategies, challenges and promising developments*. Future Med Chem. 1:667-91, 2009.
- Gilaberte Y**, Serra-Guillén C, de las Heras ME, Ruiz-Rodríguez R, Fernández-Lorente M, Benvenuto-Andrade C, González-Rodríguez S, Guillén-Barona C. *Photodynamic therapy in dermatology*. Actas Dermosifiliogr. 97:83-102, 2006.
- Glanz K**, Yaroch AL, Dancel M, Saraiya M, Crane LA, Buller DB, Manne S, O'Riordan DL, Heckman CJ, Hay J, Robinson JK. *Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research*. Arch Dermatol. 144:217-222, 2008.
- Gold MH**. *Photodynamic therapy*. Curr Probl Dermatol. 42:181-92, 2011.
- Goldberg DJ**. *Photodynamic therapy in skin rejuvenation*. Clin. Dermatol. 26:608-613, 2008.

- Goldberg LH**, Landau JM, Moody MN, Marquez D, Jih M, Kimyai-Asadi A, Friedman PM, Busch A, Vergilis-Kalner IJ. *Evaluation of the Chemopreventative Effects of ALA PDT in Patients With Multiple Actinic Keratoses and a History of Skin Cancer.* J Drugs Dermatol. 11:593-597, 2012.
- Gu M**, Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal R. *Dietary feeding of silibinin prevents early biomarkers of UVB radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis.* Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14:1344-1349, 2005.
- Han W**, He YY. *Requirement for metalloproteinase-dependent ERK and AKT activation in UVB-induced G1-S cell cycle progression of human keratinocytes.* Photochem. Photobiol. 85:997-1003, 2009.
- Hanahan D**, Weinberg RA. *The hallmarks of cancer.* Cell. 100:57-70, 2000.
- Hanahan D**, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation.* Cell. 4;144(5):646-74, 2011.
- Hassan KA**, Ang KK, El-Naggar AK, Story MD, Lee JI, Liu D, Hong WK, Mao L. *Cyclin B1 overexpression and resistance to radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma.* Cancer Res. 62:6414-6417, 2002.
- Hatz S**, Lambert JD, Ogilby PR. *Measuring the lifetime of singlet oxygen in a single cell: addressing the issue of cell viability.* Photochem. Photobiol. Sci. 6:1106-1116, 2007.
- Hennings H**, Yuspa SH. *Two-stage tumor promotion in mouse skin: an alternative interpretation.* J Natl Cancer Inst. 74:735-40, 1985.
- Hofbauer GF**, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S. *Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives.* Exp Dermatol, 19:473-482, 2010.

- Huang SM**, Yang JS, Tsai SC, Chen MH, Hsu MH, Lin HY, Chou LC, Chinag JH, Lee KH, Huang LJ, Kuo SC. *The novel synthesized 2-(3-(methylamino)phenyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)quinolin-4-one (Smh-3) compound induces G2/M phase arrest and mitochondrial-dependent apoptotic cell death through inhibition of CDK1 and AKT activity in HL-60 human leukemia cells.* Int J Oncol. 38:1357-1364, 2011.
- Hussein MR**. *Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms.* J Cutan Pathol. 32:191-205, 2005.
- Huynh H**, Do PT, Nguyen TH, Chow P, Tan PH, Quach TH, Van T, Soo KC, Tran E. *Extracellular signal-regulated kinase induces cyclin D1 and Cdk-2 expression and phosphorylation of retinoblastoma in hepatocellular carcinoma.* Int J Oncol. 25:1839-1847, 2004.
- Ibbotson SH**. *Adverse effects of topical photodynamic therapy.* Photodermatol Photoimmunol Photomed. 27:116-130, 2011.
- Issa MC**, Manela-Azulay M. *Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation.* An Bras Dermatol. 85:501-511, 2010.
- Jensen V**, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, Leyva W, Warneke J, Krouse RS. *Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin.* J Surg Res. 159:509-16, 2010.
- Jiménez-Banzo A**, Sagristà ML, Mora M, Nonell S. *Kinetics of singlet oxygen photosensitization in human skin fibroblasts.* Free Radic Biol Med. 44:1926-1934, 2008.
- Jones EA**, Sajid MI, Shenton A, Evans DG. *Basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: a review of 202 patients.* J Skin Cancer. 21:73-78, 2010.
- Jori G**, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, Fantetti L, Chiti G, Roncucci G. *Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications.* Lasers Surg Med. 38:468-81, 2006.

- Juarranz A**, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. *Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications*. Clin. Transl. Oncol. 10:148-154, 2008.
- Juzenas P**, Sharfaei S, Moan J, Bissonnette R. *Protoporphyrin IX fluorescence kinetics in UV-induced tumours and normal skin of hairless mice after topical application of 5-aminolevulinic acid methyl ester*. J. Photochem. Photobiol. B. 67:11-17, 2002.
- Kalisiak MS**, Rao J. *Photodynamic therapy for actinic keratoses*. Dermatol. Clin. 25:15-23, 2007.
- Kanellou P**, Zaravinos A, Zioga M, Stratigos A, Baritaki S, Soufla G, Zoras O, Spandidos DA. *Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in actinic keratosis*. Cancer Lett. 264:145-61, 2008.
- Kato H**, Nomura J, Matsumura Y, Yanase S, Miyahara K, Matsuura R, Tagawa T. *A case of oral multiple primary cancer including Spindle Cell Carcinoma*. J Maxillofac Oral Surg. 9:213-217, 2010.
- Kelly JF**, Snell ME, Berenbaum MC. *Photodynamic destruction of human bladder carcinoma*. Br J Cancer. 31:237-244, 1975.
- Kim WY**, Sharpless NE. *The regulation of INK4/ARF in cancer and aging*. Cell. 127:265-275, 2006.
- Kondo M**, Hirota N, Takaoka T, Kajiwarra M. *Heme-biosynthetic enzyme activities and porphyrin accumulation in normal liver and hepatoma cell lines of rat*. Cell Biol Toxicol. 9:95-105, 1993.
- Kramata P**, Lu YP, Lou YR, Singh RN, Kwon SM, Conney AH. *Patches of mutant p53-immunoreactive epidermal cells induced by chronic UVB Irradiation harbor the same p53 mutations as squamous cell carcinomas in the skin of hairless SKH-1 mice*. Carcinogenesis. 26:1965-74, 2005.

- Kütting B**, Drexler H. *UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention*. Int Arch Occup Environ Health. 83:843-854, 2010.
- Lanssens S**, Ongenaes K. *Dermatologic lesions and risk for cancer*. Acta Clin Belg. 66:177-185, 2011.
- Lapenna S**, Giordano A. *Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer*. Nat Rev Drug Discov. 8:547-566, 2009.
- Lapouge G**, Youssef KK, Vokaer B, Achouri Y, Michaux C, Sotiropoulou PA, Blanpain C. *Identifying the cellular origin of squamous skin tumors*. Proc Natl Acad Sci U SA, 108:7431-7436, 2011.
- Lee JK**, Kim JH, Nam KT, Lee SH. *Molecular events associated with apoptosis and proliferation induced by ultraviolet-B radiation in the skin of hairless mice*. J Dermatol Sci. 32:171-179, 2003.
- Lee Y**, Baron ED. *Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology*. Semin Cutan Med Surg. 30:199-209, 2011.
- Li JP**, Yang JL. *Cyclin B1 proteolysis via p38 MAPK signaling participates in G2 checkpoint elicited by arsenite*. J Cell Physiol. 212:481-8, 2007.
- Lien MH**, Sondak VK. *Nonsurgical treatment options for basal cell carcinoma*. J Skin Cancer. 57:173-4, 2011.
- Liu Y**, Viau G, Bissonnette R. *Multiple large-surface photodynamic therapy sessions with topical or systemic aminolevulinic acid and blue light in UV-exposed hairless mice*. J. Cutan. Med. Surg. 8:131-139, 2004.
- Lo Muzio L**. *Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome)*. Orphanet J Rare Dis. 3:32, 2008.

- López-Camarillo C**, Ocampo EA, Casamichana ML, Pérez-Plasencia C, Alvarez-Sánchez E, Marchat LA. *Protein Kinases and Transcription Factors Activation in Response to UV-Radiation of Skin: Implications for Carcinogenesis*. Int J Mol Sci. 13:142-172, 2012.
- Martínez A**, Brethauer U, Borlando J, Spencer ML, Rojas IG. *Epithelial expression of p53, mdm-2 and p21 in normal lip and actinic cheilitis*. Oral Oncol. 44:878-883, 2008.
- McIntyre WJ**, Downs MR, Bedwell SA. *Treatment options for actinic keratoses*. Am Fam Physician. 76:667-671, 2007.
- Ming M**, Han W, Maddox J, Soltani K, Shea CR, Freeman DM, He YY. *UVB-induced ERK/AKT-dependent PTEN suppression promotes survival of epidermal keratinocyte*. Oncogene. 29:492-502, 2010.
- Mitchell DL**, Greinert R, de Gruijl FR, Guikers KL, Breitbart EW, Byrom M, Gallmeier MM, Lowery MG, Volkmer B. *Effects of chronic low-dose ultraviolet B radiation on DNA damage and repair in mouse skin*. Cancer Res. 59:2875-84, 1999.
- Moan J**, Peng Q. *An outline of the hundred-year history of PDT*. Anticancer Res. 23:3591-3600, 2003.
- Moll UM**, Petrenko O. *The MDM2-p53 interaction*. Mol Cancer Res. 1:1001-8, 2003.
- Moloney FJ**, Collins P. *Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis*. Br J Dermatol. 157:87-91, 2007.
- Morton CA**. *Methyl aminolevulinate: actinic keratoses and Bowen's disease*. Dermatol. Clin. 25:81-87, 2007.

- Müller-Decker K.** *Cyclooxygenase-dependent signaling is causally linked to non-melanoma skin carcinogenesis: pharmacological, genetic, and clinical evidence.* Cancer Metastasis Rev. 30:343-361, 2011.
- Murphy G,** Young AR, Wulf HC, Kulms D, Schwarz T. *The molecular determinants of sunburn cell formation.* Exp Dermatol. 10:155-160, 2001.
- Navone NM,** Afonso SG, Polo CF, Batlle AM. *Uroporphyrinogen decarboxylase from mouse mammary carcinoma and liver of normal and tumor-bearing mouse.* Comp Biochem Physiol B. 102:87-92, 1992.
- Neville JA,** Welch E, Leffell DJ. *Management of nonmelanoma skin cancer in 2007.* Nat Clin Pract Oncol. 4:462-469, 2007.
- Nindl I,** Meyer T, Schmook T, Ulrich C, Ridder R, Audring H, Sterry W, Stockfleth E. *Human papillomavirus and overexpression of P16INK4a in nonmelanoma skin cancer.* Dermatol. Surg. 30:409-414, 2004.
- Oberyszyn TM.** *Non-melanoma skin cancer: importance of gender, immunosuppressive status and vitamin D.* Cancer Lett. 261:127-136, 2008.
- O'Hagan HM,** Ljungman M. *Phosphorylation and nuclear accumulation are distinct events contributing to the activation of p53.* Mutat Res. 546:7-15, 2004.
- Orenstein A,** Haik J, Tamir J, Winkler E, Trau H, Malik Z, Kostenich G. *Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application.* Dermatol Surg. 26:765-769, 2000.
- Orosco RK,** Wang T, Byrne PJ. *Xeroderma pigmentosum in an African-American.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 73:162-165, 2011.
- Pavey S,** Russell T, Gabrielli B. *G2 phase cell cycle arrest in human skin following UV irradiation.* Oncogene. 20:6103-6110, 2001.

- Pei D**, Zhang Y, Zheng J. *Regulation of p53: a collaboration between Mdm2 and Mdmx*. *Oncotarget*. 3:228-235, 2012.
- Pfeifer GP**, You YH, Besaratinia A. *Mutations induced by ultraviolet light*. *Mutat Res*. 571:19-31, 2005.
- Pottier R**, Krammer B, Stepp H, Baumgartner R. *Photodynamic Therapy with ALA. A clinical handbook*. Ed. RCS Publishing, Cambridge, UK, 2006.
- Queille S**, Seite S, Tison S, Medaisko C, Drougard C, Fourtanier A, Sarasin A, Daya-Grosjean L. *p53 mutations in cutaneous lesions induced in the hairless mouse by a solar ultraviolet light simulator*. *Mol Carcinog*. 22:167-74, 1998.
- Ratushny V**, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 122:464-72, 2012.
- Rebel H**, Mosnier LO, Berg RJ, Westerman-de Vries A, van Steeg H, van Kranen HJ, de Gruijl FR. *Early p53-positive foci as indicators of tumor risk in ultraviolet-exposed hairless mice: kinetics of induction, effects of DNA repair deficiency, and p53 heterozygosity*. *Cancer Res*. 3:977-983, 2001.
- Rebel H**, Kram N, Westerman A, Banus S, van Kranen HJ, de Gruijl FR. *Relationship between UV-induced mutant p53 patches and skin tumours, analysed by mutation spectra and by induction kinetics in various DNA-repair-deficient mice*. *Carcinogenesis*. 26:2123-30, 2005.
- Reichrath, J**. *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. Springer, Landes Bioscience. New York, USA, 2006.
- Ridky TW**. *Nonmelanoma skin cancer*. *J Am Acad Dermatol*. 57:484-501, 2007.
- Robertson CA**, Evans DH, Abrahamse H. *Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT*. *J. Photochem. Photobiol B*. 96:1-8, 2009.

- Robinson DJ**, Collins P, Stringer MR, Vernon DI, Stables GI, Brown SB, Sheehan-Dare RA. *Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy*. Acta Derm Venereol. 79:451-5, 1999.
- Rodríguez J**, Calvo F, González JM, Casar B, Andrés V, Crespo P. *ERK1/2 MAP kinases promote cell cycle entry by rapid, kinase-independent disruption of retinoblastoma-lamin A complexes*. J Cell Biol. 191:967-79, 2010.
- Roux PP**, Blenis J. *ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions*. Microbiol Mol Biol Rev. 68:320-44, 2004.
- Ryan JL**. *Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly*. J Invest Dermatol. 132:985-993, 2012.
- Seykora JT**, Cotsarelis G. *Cancer Cell. Keratin 15-positive stem cells give rise to basal cell carcinomas in irradiated Ptch1(+/-) mice*. Cancer Cell. 19:5-6, 2011.
- Sharfaei S**, Juzenas P, Moan J, Bissonnette R. *Weekly topical application of methyl aminolevulinate followed by light exposure delays the appearance of UV-induced skin tumours in mice*. Arch. Dermatol. Res. 294:237-242, 2002.
- Sharfaei S**, Viau G, Lui H, Bouffard D, Bissonnette R. *Systemic photodynamic therapy with aminolaevulinic acid delays the appearance of ultraviolet-induced skin tumours in mice*. Br. J. Dermatol. 144:1207-1124, 2001.
- Slaughter DP**, Southwick HW, Smejkal W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin*. Cancer. 6:963-968, 1953.
- Stamatakis M**, Palla V, Karaiskos I, Xiromeritis K, Alexiou I, Pateras I, Kontzoglou K. *Cell cyclins: triggering elements of cancer or not?* World J Surg Oncol. 8:111, 2010.

- Starostina NG**, Kipreos ET. *Multiple degradation pathways regulate versatile CIP/KIP CDK inhibitors*. Trends Cell Biol. 22:33-41, 2012.
- Stender IM**, Bech-Thomsen N, Poulsen T, Wulf HC. *Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid delays UV photocarcinogenesis in hairless mice*. Photochem. Photobiol. 66:493-496, 1997.
- Stivala LA**, Cazzalini O, Prosperi E. *The cyclin-dependent kinase inhibitor p21CDKN1A as a target of anti-cancer drugs*. Curr Cancer Drug Targets. 12:85-96, 2012.
- Sullivan KD**, Gallant-Behm CL, Henry RE, Fraikin JL, Espinosa JM. *The p53 circuit board*. Biochim Biophys Acta. 1825:229-244, 2012.
- Tierney E**, Barker A, Ahdout J, Hanke CW, Moy RL, Kouba DJ. *Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders, and photoaging*. Dermatol Surg. 35:725-746, 2009.
- Togsverd-Bo K**, Lerche CM, Poulsen T, Wulf HC, Haedersdal M. *Photodynamic therapy with topical methyl- and hexylaminolevulinate for prophylaxis and treatment of UV-induced SCC in hairless mice*. Exp Dermatol. 19:166-172, 2010.
- Tran TT**, Schulman J, Fisher DE. *UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies*. Pigment Cell Melanoma Res. 21:509-516, 2008.
- van Kranen HJ**, Westerman A, Berg RJ, Kram N, van Kreijl CF, Wester PW, de Gruijl FR. *Dose-dependent effects of UVB-induced skin carcinogenesis in hairless p53 knockout mice*. Mutat Res. 577:170-8, 2005.
- Varley JM**, Evans DG, Birch JM. *Li-Fraumeni syndrome: a molecular and clinical review*. Br J Cancer. 76:1-14, 1997.
- Villanueva J**, Yung Y, Walker JL, Assoian RK. *ERK activity and G1 phase progression: identifying dispensable versus essential activities and primary versus secondary targets*. Mol Biol Cell. 18:1457-1463, 2007.

Wang H, Diepgen TL. *Atopic dermatitis and cancer risk*. Br J Dermatol. 154:205-10, 2006.

Wortzel I, Seger R. *The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles*. Genes Cancer. 2:195-209, 2011

Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. *Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients*. Acta Derm Venereol. 86:25-8, 2006.

Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. *Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review*. J Skin Cancer. 2011: 210813, 2010.

Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, Sotiropoulou PA, Blanpain C. *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*. Nat Cell Biol. 12:299-305, 2010.

Yuspa SH. *The pathogenesis of squamous cell cancer: lessons learned from studies of skin carcinogenesis*. J Dermatol Sci. 17:1-7, 1998.

Zhao B, He YY. *Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy*. Expert Rev Anticancer Ther. 10:1797-809, 2010.

Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE. *Sunburn and p53 in the onset of skin cancer*. Nature. 372:773-6. 1994

Semana	UV acumulado (mJ/cm²)	Control	UV+Luz roja	UV+Metvix®	UV	UV+TFD
1	450	10	10	10	20	20
2	900	10	10	10	20	20
3	1440	10	10	10	20	20
4	1890	10	10	10	20	20
5	2430	10	10	10	20	20
6	2970	10	10	10	20	20
7	3510	10	10	10	20	20
8	4050	10	10	10	20	20
9	4590	10	10	10	20	20
10	5130	10	10	10	20	20
11	5760	10	10	9	20	20
12	6210	10	10	9	20	20
13	6930	10	10	9	20	20
14(*)	7110	10	10	9	20	16
15	7560	10	10	9	20	16
16	8190	10	10	9	20	16
17	8450	10	10	9	20	16
18	8990	10	10	9	20	15
19(*)	8990	10	10	9	20	15
20	9530	10	10	9	19	15
21	10070	10	10	9	19	15
22	10610	10	10	9	18	15
23(*)	10790	10	10	9	18	14
24	11330	10	10	9	18	14
25	11690	10	10	9	18	14
26(**)	12050	10	10	8	17	14
27(*)	12050	10	9	8	16	12
28	12050	10	9	8	16	12
29	12050	10	8	8	15	11
30	12050	10	8	8	15	11
31	12050	10	8	8	14	11
32	12050	10	8	8	14	11

Número de animales en cada grupo a lo largo del experimento y dosis de UV acumulada.

(**) Finalizan las irradiaciones con luz UV

(*) Aplicación de TFD

Anexo I. Evaluaciones semanales. Número de ratones con lesión (RT)

Semana	UV acumulado (mJ/cm²)	Control	UV+Luz roja	UV+Metvix®	UV	UV+TFD
1	450	0	0	0	0	0
2	900	0	0	0	0	0
3	1440	0	0	0	0	0
4	1890	0	0	0	0	0
5	2430	0	0	0	0	0
6	2970	0	0	0	0	0
7	3510	0	0	0	0	0
8	4050	0	0	0	0	0
9	4590	0	0	0	0	0
10	5130	0	0	0	0	0
11	5760	0	0	0	0	0
12	6210	0	0	0	1	1
13	6930	0	1	0	2	4
14(*)	7110	0	1	0	2	4
15	7560	0	1	1	2	3
16	8190	0	3	1	3	3
17	8450	0	2	2	3	3
18	8990	0	3	2	5	4
19(*)	8990	0	4	3	6	5
20	9530	0	4	3	6	6
21	10070	0	4	5	9	6
22	10610	0	5	6	11	6
23(*)	10790	0	6	7	12	7
24	11330	0	6	7	15	8
25	11690	0	8	9	15	8
26(**)	12050	0	9	8	16	8
27(*)	12050	0	10	8	16	9
28	12050	0	9	8	16	9
29	12050	0	9	8	15	9
30	12050	0	9	8	15	9
31	12050	0	8	8	14	10
32	12050	0	8	8	14	10

Número de ratones con lesión/lesiones cutáneas en cada grupo a lo largo del experimento y dosis de UV acumulada.

(**) Finalizan las irradiaciones con luz UV

(*) Aplicación de TFD

Semana	UV acumulado (mJ/cm ²)	Control	UV+Luz roja	UV+Metvix®	UV	UV+TFD
1	450	0	0	0	0	0
2	900	0	0	0	0	0
3	1440	0	0	0	0	0
4	1890	0	0	0	0	0
5	2430	0	0	0	0	0
6	2970	0	0	0	0	0
7	3510	0	0	0	0	0
8	4050	0	0	0	0	0
9	4590	0	0	0	0	0
10	5130	0	0	0	0	0
11	5760	0	0	0	0	0
12	6210	0	0	0	1	1
13	6930	0	1	0	2	4
14(*)	7110	0	1	0	2	3
15	7560	0	1	1	1	4
16	8190	0	3	2	2	5
17	8450	0	2	1	4	5
18	8990	0	5	4	6	5
19(*)	8990	0	6	5	7	6
20	9530	0	8	5	8	7
21	10070	0	10	9	12	11
22	10610	0	14	13	17	16
23(*)	10790	0	18	16	21	19
24	11330	0	19	18	27	22
25	11690	0	21	20	35	23
26(**)	12050	0	28	29	49	25
27(*)	12050	0	31	32	58	28
28	12050	0	33	35	71	29
29	12050	0	45	40	92	38
30	12050	0	52	56	113	46
31	12050	0	68	72	138	50
32	12050	0	79	81	152	52

Número de lesiones cutáneas en cada grupo experimental a lo largo del experimento y dosis de UV acumulada.

(**) Finalizan las irradiaciones con luz UV

(*) Aplicación de TFD

Semana	UV acumulado (mJ/cm ²)	Control	UV+Luz roja	UV+Metvix®	UV	UV+TFD
1	450	0	0	0	0	0
2	900	0	0	0	0	0
3	1440	0	0	0	0	0
4	1890	0	0	0	0	0
5	2430	0	0	0	0	0
6	2970	0	0	0	0	0
7	3510	0	0	0	0	0
8	4050	0	0	0	0	0
9	4590	0	0	0	0	0
10	5130	0	0	0	0	0
11	5760	0	0	0	0	0
12	6210	0	0	0	0,05	0,05
13	6930	0	0,10	0	0,10	0,20
14(*)	7110	0	0,10	0	0,10	0,25
15	7560	0	0,10	0,11	0,10	0,18
16	8190	0	0,30	0,11	0,15	0,18
17	8450	0	0,20	0,22	0,15	0,18
18	8990	0	0,30	0,22	0,25	0,26
19(*)	8990	0	0,40	0,33	0,30	0,33
20	9530	0	0,40	0,33	0,31	0,40
21	10070	0	0,40	0,55	0,47	0,40
22	10610	0	0,50	0,66	0,61	0,40
23(*)	10790	0	0,60	0,77	0,66	0,50
24	11330	0	0,60	0,77	0,83	0,57
25	11690	0	0,80	1,00	0,83	0,57
26(**)	12050	0	0,90	1,00	0,94	0,57
27(*)	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,75
28	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,75
29	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,81
30	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,81
31	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,90
32	12050	0	1,00	1,00	1,00	0,90

Valores de Rat1 (nº total de ratones con lesión/nº total de ratones) para cada grupo a lo largo del experimento y dosis de UV acumulada.

(**) Finalizan las irradiaciones con luz UV

(*) Aplicación de TFD

Semana	UV acumulado (mJ/cm ²)	Control	UV+Luz roja	UV+Metvix®	UV	UV+TFD
1	450	0	0	0	0	0
2	900	0	0	0	0	0
3	1440	0	0	0	0	0
4	1890	0	0	0	0	0
5	2430	0	0	0	0	0
6	2970	0	0	0	0	0
7	3510	0	0	0	0	0
8	4050	0	0	0	0	0
9	4590	0	0	0	0	0
10	5130	0	0	0	0	0
11	5760	0	0	0	0	0
12	6210	0	0	0	0,05	0,05
13	6930	0	0,10	0	0,10	0,20
14(*)	7110	0	0,10	0	0,10	0,18
15	7560	0	0,10	0,11	0,05	0,25
16	8190	0	0,30	0,22	0,10	0,31
17	8450	0	0,20	0,11	0,20	0,31
18	8990	0	0,50	0,44	0,30	0,33
19(*)	8990	0	0,60	0,55	0,35	0,40
20	9530	0	0,80	0,55	0,42	0,46
21	10070	0	1,00	1,00	0,63	0,73
22	10610	0	1,40	1,44	0,94	1,06
23(*)	10790	0	1,80	1,77	1,16	1,35
24	11330	0	1,90	2,00	1,50	1,57
25	11690	0	2,10	2,22	1,94	1,64
26(**)	12050	0	2,80	3,62	2,88	1,78
27(*)	12050	0	3,44	4,00	3,62	2,33
28	12050	0	3,66	4,37	4,43	2,41
29	12050	0	5,62	5,00	6,13	3,45
30	12050	0	6,50	7,00	7,53	4,18
31	12050	0	8,50	9,00	9,85	4,54
32	12050	0	9,87	10,12	10,85	4,72

Valores de Rat2 (nº total de lesiones/nº total de ratones) para cada grupo a lo largo del experimento y dosis de UV acumulada.

(**) Finalizan las irradiaciones con luz UV

(*) Aplicación de TFD

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Gen	p-valor	Tasa de cambio (FC)	Regulación	Descripción
Brp	0,027038073	2,0013723	down	BRCA1 associated protein (Brp), mRNA [NM_028227]
Sox9	0,035496097	2,0045395	down	SRY-box containing gene 9 (Sox9), mRNA [NM_011448]
Gbbp1	0,026642695	2,0063727	down	GC-rich promoter binding protein 1 (Gbbp1), transcript variant 2, mRNA [NM_028487]
	0,020850414	2,0076475	up	BB526037 RIKEN full-length enriched, 15 days embryo head cDNA clone D930030P14 3'. [BB526037]
Pou4f3	0,037973717	2,0087576	up	POU domain, class 4, transcription factor 3 (Pou4f3), mRNA [NM_138945]
Cmpk1	0,037050556	2,0088248	up	cytidine monophosphate (UMP-CMP) kinase 1 (Cmpk1), mRNA [NM_025647]
E230016K23Rik	0,04170759	2,010999	up	RIKEN cDNA E230016K23 gene (E230016K23Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_036452]
Tcfap2e	0,048874635	2,0119836	down	transcription factor AP-2, epsilon (Tcfap2e), mRNA [NM_198960]
	0,049815852	2,012703	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230045L08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052097]
	0,049919117	2,0132012	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430035E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085089]
Bpnt1	0,039526235	2,0133786	down	bisphosphate 3'-nucleotidase 1 (Bpnt1), mRNA [NM_011794]
Ropn1l	0,02097015	2,0138865	up	ropporin 1-like (Ropn1l), mRNA [NM_145852]
Anp32e	0,021604868	2,013943	down	acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member E (Anp32e), mRNA [NM_023210]
Csmd1	0,008312468	2,0144265	up	"CUB and Sushi multiple domains 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2137383] [ENSMUST00000122983]"
Dpy19l3	0,019073592	2,014517	up	"dpy-19-like 3 (C. elegans) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443952] [ENSMUST00000124116]"
Alms1	0,045202352	2,0148687	up	Alstrom syndrome 1 homolog (human) (Alms1), mRNA [NM_145223]
Msl1	0,036696564	2,015944	down	male-specific lethal 1 homolog (Drosophila) (Msl1), mRNA [NM_028722]
Dcn	0,007063735	2,0165546	up	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630044L13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052759]
Olfr1026	0,017157752	2,0167396	up	olfactory receptor 1026 (Olfr1026), mRNA [NM_146584]
Chmp5	0,04058267	2,0192325	up	chromatin modifying protein 5 (Chmp5), mRNA [NM_029814]
Kcmf1	0,0344771	2,020058	down	potassium channel modulatory factor 1 (Kcmf1), mRNA [NM_019715]
Ptprj	0,046689577	2,0205932	up	protein tyrosine phosphatase, receptor type, J (Ptprj), transcript variant 1, mRNA [NM_008982]
D430019H16Rik	0,006530408	2,0211747	down	RIKEN cDNA D430019H16 gene, mRNA (cDNA clone IMAGE:6834465), partial cds. [BC058677]
Bak1	0,036106855	2,02129	up	BCL2-antagonist/killer 1 (Bak1), mRNA [NM_007523]
2310046O06Rik	0,02762463	2,0214665	down	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310046O06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK019094]
Gca	0,022448111	2,0220635	up	grancalcin (Gca), mRNA [NM_145523]
BB031773	0,041740205	2,0225592	up	expressed sequence BB031773 (BB031773), non-coding RNA [NR_028391]
	0,035790917	2,0226665	up	"Mus sp. Fas antigen (lpr) mRNA, partial cds; and transposon ETn, complete sequence. [S57425]"
1700021C14Rik	0,013297016	2,0259054	up	RIKEN cDNA 1700021C14 gene (1700021C14Rik), mRNA [NM_029801]
1110038D17Rik	0,042540707	2,0276961	up	"RIKEN cDNA 1110038D17 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916028] [ENSMUST00000145890]"
Brp44l	0,041966606	2,028068	up	brain protein 44-like (Brp44l), mRNA [NM_018819]
Magt1	0,034265265	2,0301585	up	magnesium transporter 1 (Magt1), transcript variant 2, mRNA [NM_025952]
8030462N17Rik	0,049924534	2,031018	down	RIKEN cDNA 8030462N17 gene (8030462N17Rik), mRNA [NM_178670]
Tbx15	0,023584442	2,0323834	down	T-box 15 (Tbx15), mRNA [NM_009323]
Zfp40	0,048575208	2,033126	up	zinc finger protein 40 (Zfp40), mRNA [NM_009555]
Eif4e2	0,027976628	2,0358675	up	eukaryotic translation initiation factor 4E member 2 (Eif4e2), transcript variant 2, mRNA [NM_001039169]
Specc1	0,035178117	2,0367744	up	"sperm antigen with calponin homology and coiled-coil

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				domains 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442356] [ENSMUST00000049836]"
E130201H02Rik	0,033996437	2,0370305	down	RIKEN cDNA E130201H02 gene (E130201H02Rik), non-coding RNA [NR_024324]
Tmem14c	0,022624036	2,0372274	up	transmembrane protein 14C (Tmem14c), mRNA [NM_025387]
BC005685	0,03364006	2,0377412	down	cDNA sequence BC005685, mRNA (cDNA clone IMAGE:3154990), partial cds. [BC005685]
D530037P16Rik	0,03732436	2,0378304	up	13 days embryo stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D530037P16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021311]
1700001G17Rik	0,048263185	2,0383554	up	RIKEN cDNA 1700001G17 gene (1700001G17Rik), non-coding RNA [NR_033199]
	0,024811978	2,038474	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930001J16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080694]
Rnf146	0,04800296	2,0384884	down	ring finger protein 146 (Rnf146), transcript variant 4, mRNA [NM_026518]
Vkorc1l1	0,019819906	2,0386584	up	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1-like 1 (Vkorc1l1), transcript variant 1, mRNA [NM_027121]
	0,00924816	2,0387342	up	"HUMRRL3A ribosomal protein L3 {Homo sapiens} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (15%) [TC1603713]"
Nckap1	0,038713165	2,0388272	down	NCK-associated protein 1 (Nckap1), mRNA [NM_016965]
Crocc	0,038833145	2,039365	down	ciliary rootlet coiled-coil, rootletin (Crocc), transcript variant 1, mRNA [NM_172122]
Rras2	0,018258702	2,0395796	down	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2 (Rras2), mRNA [NM_025846]
Rai14	0,023519047	2,0399685	down	retinoic acid induced 14 (Rai14), transcript variant 1, mRNA [NM_030690]
Gtpbp8	0,006946732	2,042442	up	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930006C13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044298]
Chic2	0,041407984	2,0443447	up	"cysteine-rich hydrophobic domain 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921527] [ENSMUST00000075452]"
Mitd1	0,04057798	2,0446827	up	MIT, microtubule interacting and transport, domain containing 1 (Mitd1), mRNA [NM_026913]
Dyrk1b	0,04116661	2,045127	up	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1b (Dyrk1b), transcript variant 2, mRNA [NM_010092]
Mrps24	0,042369273	2,0465083	up	mitochondrial ribosomal protein S24 (Mrps24), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026080]
Rac2	0,037048742	2,0466967	up	RAS-related C3 botulinum substrate 2 (Rac2), mRNA [NM_009008]
Creb3l2	0,01405971	2,0506456	down	cAMP responsive element binding protein 3-like 2 (Creb3l2), mRNA [NM_178661]
Ccr6	0,030883176	2,051383	down	chemokine (C-C motif) receptor 6 (Ccr6), transcript variant 1, mRNA [NM_009835]
Trim66	0,032190133	2,0522904	down	tripartite motif-containing 66 (Trim66), transcript variant 2, mRNA [NM_181853]
Zfp386	0,028341804	2,0537105	up	zinc finger protein 386 (Kruppel-like) (Zfp386), transcript variant 1, mRNA [NM_001004066]
Ifnar2	0,001082389	2,0556133	up	interferon (alpha and beta) receptor 2 (Ifnar2), transcript variant 1, mRNA [NM_010509]
Rcbtb2	0,02521776	2,0563467	up	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 2 (Rcbtb2), transcript variant 2, mRNA [NM_134083]
Lgr5	0,03151967	2,0564198	up	"leucine rich repeat containing G protein coupled receptor 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1341817] [ENSMUST00000105272]"
Nipsnap3b	0,041993536	2,0566862	up	nipsnap homolog 3B (C. elegans) (Nipsnap3b), mRNA [NM_025623]
Tln2	0,008662873	2,0588274	down	talín 2 (Tln2), mRNA [NM_001081242]
Cd8a	0,04608473	2,0588725	up	CD8 antigen, alpha chain (Cd8a), transcript variant 1, mRNA [NM_001081110]
Cry1	0,020681428	2,0592723	down	cryptochrome 1 (photolyase-like) (Cry1), mRNA [NM_007771]
Tyro3	0,03420715	2,0602372	down	TYRO3 protein tyrosine kinase 3 (Tyro3), mRNA [NM_019392]
Ipo7	0,020586144	2,061305	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130064E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048477]
Hist1h2ba	0,020889033	2,0617511	up	histone cluster 1, H2ba (Hist1h2ba), mRNA [NM_175663]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

	0,034573656	2,06187	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430099D05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035198]
Gopc	0,011056113	2,062965	down	golgi associated PDZ and coiled-coil motif containing (Gopc), transcript variant 2, mRNA [NM_053187]
Ednra	0,012887083	2,0629888	up	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330022C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052292]
C1galt1	0,039514422	2,063455	up	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1 (C1galt1), mRNA [NM_052993]
Cd4	0,012828774	2,0644374	down	CD4 antigen (Cd4), mRNA [NM_013488]
Wee1	0,049219575	2,0655792	down	WEE 1 homolog 1 (S. pombe) (Wee1), mRNA [NM_009516]
Rtf1	0,031059885	2,0656507	down	Rtf1, Paf1/RNA polymerase II complex component, homolog (S. cerevisiae) (Rtf1), mRNA [NM_030112]
BB042571	0,01142386	2,0668035	down	10 days lactation, adult female mammary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D730020C15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085706]
Vat1l	0,039132807	2,0668712	down	vesicle amine transport protein 1 homolog-like (T. californica) (Vat1l), mRNA [NM_173016]
Nek1	0,01915286	2,0698154	down	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 1 (Nek1), mRNA [NM_175089]
	0,03458897	2,0699782	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930025I17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047135]
Snrpd1	0,048550997	2,0700853	up	small nuclear ribonucleoprotein D1 (Snrpd1), mRNA [NM_009226]
Psma4	0,032383345	2,070215	up	proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type 4 (Psma4), mRNA [NM_011966]
	0,034798384	2,0708618	down	YB1E_SCHPO (P87179) Serine-rich protein C30B4.01c precursor, partial (26%) [TC1668615]
Smc3	0,024364104	2,072189	down	structural maintenance of chromosomes 3 (Smc3), mRNA [NM_007790]
	0,025500577	2,0729785	up	"RIKEN cDNA 4930485B16 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922208] [ENSMUST00000067705]"
	0,032377794	2,0735412	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130030J21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045080]
	0,045827266	2,0736964	up	"solute carrier family 35, member F4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922538] [ENSMUST00000037120]"
Lhx1	0,039208308	2,0740182	up	"LIM homeobox protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99783] [ENSMUST00000018842]"
Parp12	0,025379524	2,0747511	up	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 12 (Parp12), mRNA [NM_172893]
Prpf18	0,026070282	2,0760822	down	PRP18 pre-mRNA processing factor 18 homolog (yeast) (Prpf18), mRNA [NM_026045]
1700007J24Rik	0,047666274	2,0764184	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700007J24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK005727]
Ptpn21	0,031511366	2,0770206	down	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 21 (Ptpn21), transcript variant 1, mRNA [NM_011877]
	0,032199692	2,0785758	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330027P06 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK054460]
	0,014238217	2,0786805	up	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330569H03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078141]
	0,030932639	2,0788422	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330010F15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054282]
Mlst8	0,001412114	2,0811222	down	MTOR associated protein, LST8 homolog (S. cerevisiae) (Mlst8), mRNA [NM_019988]
Nell1	0,032748584	2,081626	up	"NEL-like 1 (chicken) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443902] [ENSMUST00000145096]"
Naglu	0,02812117	2,084451	up	alpha-N-acetylglucosaminidase (Sanfilippo disease IIIB) (Naglu), mRNA [NM_013792]
Kcna6	0,001175877	2,0848236	down	potassium voltage-gated channel, shaker-related, subfamily, member 6 (Kcna6), mRNA [NM_013568]
Ormdl3	0,026438914	2,0851238	down	ORM1-like 3 (S. cerevisiae) (Ormdl3), mRNA [NM_025661]
Bcas1	0,023268627	2,0855055	down	breast carcinoma amplified sequence 1 (Bcas1), transcript

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				variant 1, mRNA [NM_029815]
	0,01412214	2,0869184	up	Mus musculus, clone IMAGE:4006890, mRNA, partial cds. [BC012698]
	0,028806705	2,0874717	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830005E05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089623]
Tpm1	0,030631097	2,0879538	down	tropomyosin 1, alpha (Tpm1), transcript variant 9, mRNA [NM_001164255]
Mxd1	0,023228765	2,0884755	down	MAX dimerization protein 1 (Mxd1), mRNA [NM_010751]
Al646023	0,006802057	2,0895522	down	expressed sequence Al646023 (Al646023), mRNA [NM_198860]
Tm6sf1	0,010799512	2,089629	up	transmembrane 6 superfamily member 1 (Tm6sf1), mRNA [NM_145375]
Ccdc88a	0,049270067	2,0900266	up	coiled coil domain containing 88A (Ccdc88a), mRNA [NM_176841]
	0,040176827	2,0910563	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330024N10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054427]
Mrpl15	0,03215192	2,0912626	up	"mitochondrial ribosomal protein L15 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1351639] [ENSMUST00000146665]"
Rab9	0,04490152	2,0913718	up	RAB9, member RAS oncogene family (Rab9), mRNA [NM_019773]
	0,00102136	2,0921795	down	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630024L03 product:RIKEN cDNA 4631403P03 gene, full insert sequence. [AK035983]
Was	0,005896893	2,092191	up	Wiskott-Aldrich syndrome homolog (human) (Was), mRNA [NM_009515]
Afap1	0,028892107	2,0964613	down	actin filament associated protein 1 (Afap1), mRNA [NM_027373]
	0,040564444	2,0965238	up	adult male cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7730402G23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078737]
	0,005025249	2,096856	down	"RIKEN cDNA E130304F04 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442399] [ENSMUST00000169883]"
Dnajc18	0,00142805	2,0971987	up	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 18 (Dnajc18), mRNA [NM_029669]
F830004M19Rik	0,018324057	2,097326	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930017O22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086277]
Cyp2d22	0,03975639	2,0984502	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930036L18 product:cytochrome P450, family 2, subfamily d, polypeptide 22, full insert sequence. [AK086555]
Rhpn2	0,016374536	2,1021998	down	rhophilin, Rho GTPase binding protein 2 (Rhpn2), mRNA [NM_027897]
Limk2	0,048077844	2,102265	down	LIM motif-containing protein kinase 2 (Limk2), transcript variant 1, mRNA [NM_010718]
A730011L01Rik	0,041485954	2,1024275	down	RIKEN cDNA A730011L01 gene (A730011L01Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_177394]
Ripk3	0,002571785	2,1027381	up	receptor-interacting serine-threonine kinase 3 (Ripk3), transcript variant 1, mRNA [NM_019955]
	0,04189916	2,1029143	up	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830130M14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036535]
Uggt2	0,022699337	2,1043954	up	10 day old male pancreas cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1810064L21 product:hypothetical Endoplasmic reticulum targeting sequence containing protein, full insert sequence. [AK007954]
2310003H01Rik	0,028139664	2,106567	down	RIKEN cDNA 2310003H01 gene (2310003H01Rik), mRNA [NM_027980]
Pcdhb3	0,045487072	2,106641	up	protocadherin beta 3 (Pcdhb3), mRNA [NM_053128]
Mdn1	0,0367263	2,1073341	down	"midasin homolog (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926159] [ENSMUST00000138577]"
S1pr2	0,036581866	2,107424	up	sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1pr2), mRNA [NM_010333]
	0,038654212	2,1077244	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430023F02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085004]
Ccdc21	0,028737804	2,108163	down	coiled-coil domain containing 21 (Ccdc21), mRNA [NM_144527]
Npl	0,041831266	2,1108146	up	N-acetylneuraminate pyruvate lyase (Npl), mRNA [NM_028749]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Rgs6	0,04927748	2,111136	down	regulator of G-protein signaling 6 (Rgs6), mRNA [NM_015812]
Usp47	0,042001467	2,1114218	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130005F08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083763]
	0,029749746	2,1117883	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230005G07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053945]
Raly1	0,029553045	2,1119826	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930033H07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047191]
Tmem100	0,019901447	2,113406	down	16 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8430438E03 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK033406]
Comtd1	0,035272405	2,113471	up	catechol-O-methyltransferase domain containing 1 (Comtd1), mRNA [NM_026965]
Eno2	0,029537208	2,1144884	up	enolase 2, gamma neuronal (Eno2), mRNA [NM_013509]
Acin1	0,021510048	2,114877	down	apoptotic chromatin condensation inducer 1 (Acin1), transcript variant 2, mRNA [NM_023190]
Patl2	0,044905175	2,115022	up	protein associated with topoisomerase II homolog 2 (yeast) (Patl2), mRNA [NM_026251]
0610007P08Rik	0,03216645	2,1151793	up	RIKEN cDNA 0610007P08 gene (0610007P08Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_023507]
Pla2g4c	0,010864615	2,1152923	up	phospholipase A2, group IVC (cytosolic, calcium-independent) (Pla2g4c), transcript variant 1, mRNA [NM_001168504]
Hipk2	0,049306747	2,1158369	up	"homeodomain interacting protein kinase 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1314872] [ENSMUST00000114855]"
Fdx1l	0,025571438	2,117432	up	ferredoxin 1-like (Fdx1l), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_001039824]
4921509J17Rik	0,01241893	2,1174622	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330027B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054449]
Snx5	0,017096974	2,1181407	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430007J19 product:sorting nexin 5, full insert sequence. [AK088223]
Gm671	0,032765348	2,1187484	up	H8188G08-5 NIA Mouse Unique Gene Set Version 2 cDNA clone H8188G08 5', mRNA sequence [CK332063]
Plekha5	0,041505497	2,1189387	down	pleckstrin homology domain containing, family A member 5 (Plekha5), mRNA [NM_144920]
Fbxo21	0,02210183	2,1196988	down	F-box protein 21 (Fbxo21), mRNA [NM_145564]
Slc4a10	0,040782537	2,119913	up	solute carrier family 4, sodium bicarbonate cotransporter-like, member 10 (Slc4a10), transcript variant 2, mRNA [NM_033552]
Myt1l	0,02681199	2,1210687	up	"myelin transcription factor 1-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1100511] [ENSMUST00000076157]"
Abca3	0,030667968	2,1225417	up	"ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1351617] [ENSMUST00000136295]"
Yipf5	0,02819188	2,1241581	up	Yip1 domain family, member 5 (Yipf5), mRNA [NM_023311]
2700094K13Rik	0,028388014	2,1248038	up	RIKEN cDNA 2700094K13 gene (2700094K13Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_001037279]
Pold4	0,02143479	2,1248775	up	polymerase (DNA-directed), delta 4 (Pold4), mRNA [NM_027196]
Mpdz	0,027195076	2,126337	down	multiple PDZ domain protein (Mpdz), mRNA [NM_010820]
Nudt8	0,04624925	2,128386	up	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 8 (Nudt8), mRNA [NM_025529]
Wars2	0,026359107	2,1284788	up	tryptophanyl tRNA synthetase 2 (mitochondrial) (Wars2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_027462]
	0,036722165	2,1291983	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430024O18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK162987]
B330016D10Rik	0,02630482	2,1293838	down	RIKEN cDNA B330016D10 gene (B330016D10Rik), non-coding RNA [NR_030695]
	0,044298034	2,1293893	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130038C08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037690]
Bcl2l10	0,025426172	2,1305654	up	Bcl2-like 10 (Bcl2l10), mRNA [NM_013479]
	0,03433453	2,1318946	up	"activating transcription factor 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:109349] [ENSMUST00000143714]"
	0,011491924	2,134963	up	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				library, clone:A230078K03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038959]
Pogz	0,037188504	2,1353068	down	pogo transposable element with ZNF domain (Pogz), transcript variant 1, mRNA [NM_172683]
Kctd12	0,03350783	2,135696	down	potassium channel tetramerisation domain containing 12 (Kctd12), mRNA [NM_177715]
5330426P16Rik	0,03889261	2,1364617	up	RIKEN cDNA 5330426P16 gene (5330426P16Rik), non-coding RNA [NR_028300]
Pcnt	0,006280657	2,1374583	down	pericentrin (kendrin) (Pcnt), transcript variant 1, mRNA [NM_008787]
	0,014004191	2,137565	down	Q3UK83_MOUSE (Q3UK83) CRL-1722 L5178Y-R cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:I730007E13 product:heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, full insert sequence, partial (63%) [TC1764673]
Lmod3	0,03692641	2,1379843	down	leiomodlin 3 (fetal) (Lmod3), mRNA [NM_001081157]
4930579K19Rik	0,03454398	2,1385653	up	RIKEN cDNA 4930579K19 gene (4930579K19Rik), non-coding RNA [NR_029444]
Uggt1	0,035922814	2,138649	down	adult male spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:0910001L17 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK003089]
Tmx4	0,013185423	2,1387005	up	"thioredoxin-related transmembrane protein 4 [Source:MGI Symbol:Acc:MGI:106558] [ENSMUST00000110120]"
	0,016834132	2,139057	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930525M22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK076876]
D230019N24Rik	0,034047257	2,1402793	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230019N24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051927]
	0,040787563	2,1405523	down	"MUSCNCG cGMP-gated cation channel protein {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (5%) [TC1646491]"
Eea1	0,009114982	2,1424363	down	early endosome antigen 1 (Eea1), mRNA [NM_001001932]
Rad21	0,005285411	2,1424487	down	RAD21 homolog (S. pombe) (Rad21), mRNA [NM_009009]
Rcbtb2	0,026321014	2,1427898	up	regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 2 (Rcbtb2), transcript variant 2, mRNA [NM_134083]
Ogfod1	0,014881547	2,1434307	up	2-oxoglutarate and iron-dependent oxygenase domain containing 1 (Ogfod1), transcript variant 1, mRNA [NM_177767]
Hsd17b11	0,03930259	2,1436834	up	"hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 11 [Source:MGI Symbol:Acc:MGI:2149821] [ENSMUST00000119025]"
	0,023922738	2,1448188	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933426D10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030228]
Phc3	0,03387083	2,1453846	down	polyhomeotic-like 3 (Drosophila) (Phc3), transcript variant 2, mRNA [NM_153421]
Gdf1	0,040401943	2,1464167	down	growth differentiation factor 1 (Gdf1), transcript variant 2, mRNA [NM_008107]
	0,02163814	2,1470585	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430069E03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034975]
Disp2	0,002298221	2,1473453	up	dispatched homolog 2 (Drosophila) (Disp2), mRNA [NM_170593]
Vsnl1	0,04090888	2,1473734	up	visinin-like 1 (Vsnl1), mRNA [NM_012038]
Ccdc90a	0,022337345	2,1484177	up	coiled-coil domain containing 90A (Ccdc90a), mRNA [NM_001081059]
4930528F23Rik	0,015235384	2,1494439	up	RIKEN cDNA 4930528F23 gene (4930528F23Rik), mRNA [NM_029197]
Zfp33b	0,007963139	2,1494544	up	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530020E11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049668]
	0,011124387	2,150364	up	Mouse beta-D-galactosidase fusion protein mRNA, complete cds. [M60510]
Eml2	0,017817857	2,1511254	down	echinoderm microtubule associated protein like 2 (Eml2), transcript variant 1, mRNA [NM_028153]
	0,021940028	2,1516418	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830034F18 product:Warning: possibly chimeric clone, full insert sequence. [AK089864]
Gpkow	0,027232742	2,1521497	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730572E09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017864]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Ndufa12	0,029409153	2,1526957	up	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 12 (Ndufa12), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_025551]
Olfir577	0,01455844	2,1527503	up	olfactory receptor 577 (Olfir577), mRNA [NM_147109]
1810009J06Rik	0,032306165	2,153752	down	RIKEN cDNA 1810009J06 gene (1810009J06Rik), mRNA [NM_023707]
4833428M15Rik	0,001362425	2,1544957	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833428M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK014787]
Zfp125	0,038725268	2,1547105	down	of ZT2 gene encoding zinc finger protein 125. [AJ005350]
Fam171a2	0,019090012	2,1552587	down	family with sequence similarity 171, member A2 (Fam171a2), mRNA [NM_199200]
Slc6a13	0,02479059	2,1553156	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, GABA), member 13 (Slc6a13), mRNA [NM_144512]
Spag9	0,012965752	2,1559896	down	"sperm associated antigen 9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918084] [ENSMUST00000132605]"
Gtpbp8	0,033170525	2,1564515	up	GTP-binding protein 8 (putative) (Gtpbp8), transcript variant 1, mRNA [NM_025332]
Bmpr1b	0,018913995	2,1567688	up	bone morphogenetic protein receptor, type 1B (Bmpr1b), mRNA [NM_007560]
Olfir1184	0,030365113	2,1596026	up	olfactory receptor 1184 (Olfir1184), mRNA [NM_146823]
Zfp143	0,022240078	2,1597586	down	zinc finger protein 143 (Zfp143), mRNA [NM_009281]
Slc9a9	0,007954828	2,1597888	up	"solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2679732] [ENSMUST00000162329]"
Ces2e	0,049272727	2,1602283	up	carboxylesterase 2E (Ces2e), transcript variant 1, mRNA [NM_172759]
Zfp236	0,045373544	2,1618896	down	zinc finger protein 236 (Zfp236), mRNA [NM_177832]
4930503L19Rik	0,006170589	2,1625419	up	RIKEN cDNA 4930503L19 gene (4930503L19Rik), mRNA [NM_172967]
Taf3	0,005098698	2,163624	down	TAF3 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor (Taf3), mRNA [NM_027748]
	0,038055275	2,1640635	down	"BC044819 Ipo8 protein {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (8%) [TC1771140]"
Tacr3	0,012363817	2,1653352	up	tachykinin receptor 3 (Tacr3), mRNA [NM_021382]
Kif18b	0,04177969	2,1655707	down	kinesin family member 18B (Kif18b), mRNA [NM_197959]
Cep97	0,029119417	2,1658616	up	centrosomal protein 97 (Cep97), transcript variant 1, mRNA [NM_028815]
Gm5589	0,041811384	2,1668212	down	predicted gene, 434166, mRNA (cDNA clone IMAGE:6493658). [BC080727]
Exoc8	0,003856511	2,1671736	down	exocyst complex component 8 (Exoc8), mRNA [NM_198103]
Hbxip	0,024253814	2,1680014	up	hepatitis B virus x interacting protein (Hbxip), mRNA [NM_026774]
Cab39l	0,012563257	2,1685753	down	calcium binding protein 39-like, mRNA (cDNA clone IMAGE:5043464), with apparent retained intron. [BC034159]
Cdadc1	0,02917367	2,1693048	down	cytidine and dCMP deaminase domain containing 1 (Cdadc1), transcript variant 1, mRNA [NM_001168535]
	0,007183598	2,1696422	up	"RIKEN cDNA E130102H24 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1925116] [ENSMUST00000144604]"
4931408D14Rik	0,042757265	2,1709907	down	RIKEN cDNA 4931408D14 gene (4931408D14Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040298]
Lipt2	0,022973169	2,171645	up	lipoyl(octanoyl) transferase 2 (putative) (Lipt2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026010]
	0,039390072	2,1719713	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430023H02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085006]
Best1	0,011611543	2,1735284	up	bestrophin 1 (Best1), mRNA [NM_011913]
Kin	0,020376414	2,1735766	down	antigenic determinant of rec-A protein (Kin), mRNA [NM_025280]
Atn1	0,045668863	2,1770742	down	atrophin 1 (Atn1), mRNA [NM_007881]
Crsls1	0,020496452	2,1788366	up	11 days embryo gonad cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7030418E13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078599]
Chmp4c	0,02900637	2,1794543	down	adult male stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2210015K02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK008733]
Prkab2	0,013880465	2,180175	down	protein kinase, AMP-activated, beta 2 non-catalytic subunit (Prkab2), mRNA [NM_182997]
Fam19a2	0,030061074	2,1815085	up	family with sequence similarity 19, member A2 (Fam19a2), mRNA [NM_182807]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Mpp3	0,034211762	2,18167	down	membrane protein, palmitoylated 3 (MAGUK p55 subfamily member 3) (Mpp3), mRNA [NM_007863]
Mkks	0,04895005	2,1816962	up	McKusick-Kaufman syndrome protein (Mkks), transcript variant 1, mRNA [NM_021527]
Gk5	0,003377496	2,1832554	down	0 day neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:G630024A14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK090238]
Abhd10	0,009956694	2,1834545	down	abhydrolase domain containing 10 (Abhd10), mRNA [NM_172511]
Ccdc74a	0,038804844	2,184657	up	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310015A05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK009347]
4833422F24Rik	0,049486145	2,18479	up	RIKEN cDNA 4833422F24 gene (4833422F24Rik), mRNA [NM_029021]
AU040320	0,03321873	2,185854	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130020N20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053479]
	0,019385211	2,1867516	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430068E08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034968]
Aox3	0,039143726	2,1867936	down	aldehyde oxidase 3 (Aox3), mRNA [NM_023617]
Rps15a	0,030716598	2,1870651	down	ribosomal protein S15A (Rps15a), mRNA [NM_170669]
	0,018707892	2,1874752	up	"predicted gene 14902 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3705109] [ENSMUST00000145576]"
2810040C05Rik	0,020455092	2,1876428	down	10, 11 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2810040C05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK012892]
Masp1	0,022672962	2,1884024	up	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030458D19 product:mannan-binding lectin serine protease 1, full insert sequence. [AK031598]
Zfp709	0,03266658	2,1890967	up	zinc finger protein 709 (Zfp709), mRNA [NM_145624]
Ntng1	0,011695324	2,18928	down	netrin G1 (Ntng1), transcript variant a, mRNA [NM_030699]
Olf464	0,02512137	2,1899579	up	olfactory receptor 464 (Olf464), mRNA [NM_146412]
Lrrc39	0,045859106	2,1901221	down	leucine rich repeat containing 39 (Lrrc39), transcript variant 2, mRNA [NM_175413]
Snhg11	0,024687994	2,1904452	down	small nucleolar RNA host gene 11 (Snhg11), mRNA [NM_175692]
B830012L14Rik	0,022673877	2,190527	up	PREDICTED: RIKEN cDNA B830012L14 gene (B830012L14Rik), partial miscRNA [XR_106478]
Kbtbd12	0,049230676	2,1912024	up	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 12 (Kbtbd12), transcript variant 2, mRNA [NM_029013]
Slc41a2	0,022050248	2,191419	up	solute carrier family 41, member 2 (Slc41a2), mRNA [NM_177388]
BC024479	0,04984565	2,191556	down	10, 11 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2810450G17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013318]
Hyls1	0,02313326	2,1919744	up	hydrolethalus syndrome 1 (Hyls1), mRNA [NM_029762]
Tnfrsf25	0,035622705	2,1922896	down	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 25 (Tnfrsf25), mRNA [NM_033042]
Mrpl32	0,033944298	2,1923606	up	mitochondrial ribosomal protein L32 (Mrpl32), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_029271]
Tmx4	0,046930347	2,1957781	up	thioredoxin-related transmembrane protein 4 (Tmx4), mRNA [NM_029148]
Tor3a	0,03407625	2,1961036	up	torsin family 3, member A (Tor3a), mRNA [NM_023141]
Dars	0,01655522	2,1962278	down	aspartyl-tRNA synthetase (Dars), transcript variant 1, mRNA [NM_177445]
Pla2g4e	0,039878417	2,19689	up	phospholipase A2, group IVE (Pla2g4e), mRNA [NM_177845]
Arvcf	0,017604154	2,1986687	down	armadillo repeat gene deleted in velo-cardio-facial syndrome (Arvcf), mRNA [NM_033474]
Usp31	0,012879378	2,2010136	down	ubiquitin specific peptidase 31 (Usp31), mRNA [NM_001033173]
D3Ert751e	0,032314196	2,2011337	up	DNA segment, Chr 3, ERATO Doi 751, expressed (D3Ert751e), transcript variant 1, mRNA [NM_028667]
Col15a1	0,02720227	2,2014017	up	collagen, type XV, alpha 1 (Col15a1), mRNA [NM_009928]
Rspo3	0,048257258	2,2014446	up	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732402G11 product:THROMBOSPONDIN homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK076308]
Arxes2	0,005357972	2,2019253	down	adipocyte-related X-chromosome expressed sequence 2 (Arxes2), mRNA [NM_029823]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

	0,031361148	2,2023394	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930022101 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047113]
Lym1	0,040252723	2,2028122	up	LYR motif containing 1 (Lym1), mRNA [NM_029610]
AW549877	0,010590612	2,2043173	down	expressed sequence AW549877 (AW549877), mRNA [NM_145930]
Lpin1	0,042113077	2,20448	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Rhobtb1	0,036514603	2,2054274	down	Rho-related BTB domain containing 1 (Rhobtb1), mRNA [NM_001081347]
Zfp516	0,031393174	2,2059627	down	zinc finger protein 516 (Zfp516), transcript variant 1, mRNA [NM_183033]
	0,007275011	2,2082515	up	"BX518816 Soares mouse embryo NbME13.5 14.5 cDNA clone IMAGp998F19815 ; IMAGE:355218, mRNA sequence [BX518816]"
A330106F07Rik	0,029571194	2,2084494	down	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330106F07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039774]
Amy1	0,036571547	2,2101505	down	amylase 1, salivary (Amy1), transcript variant 1, mRNA [NM_007446]
2310069B03Rik	0,021858819	2,2102206	up	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310069B03 product:inferred: RIKEN cDNA 2310069B03 gene, full insert sequence. [AK010122]
Cflar	0,034679428	2,210468	up	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator (Cflar), transcript variant 2, mRNA [NM_009805]
B930053N02Rik	0,022843283	2,2107313	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930053N02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047372]
Ptplad2	0,035052262	2,2111042	up	protein tyrosine phosphatase-like A domain containing 2 (Ptplad2), mRNA [NM_025760]
Chrac1	0,03631317	2,2128499	up	chromatin accessibility complex 1 (Chrac1), mRNA [NM_053068]
Barhl1	0,033421412	2,214024	up	BarH-like 1 (Drosophila) (Barhl1), transcript variant 1, mRNA [NM_019446]
Mrgprf	0,042400602	2,2140934	up	MAS-related GPR, member F (Mrgprf), mRNA [NM_145379]
Akap9	1,81E-04	2,2149155	down	A kinase (PRKA) anchor protein (yotiao) 9 (Akap9), mRNA [NM_194462]
Dnajc28	0,01109055	2,2163708	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 28 (Dnajc28), transcript variant 1, mRNA [NM_001099738]
1700016C15Rik	0,007120478	2,2166526	up	RIKEN cDNA 1700016C15 gene (1700016C15Rik), mRNA [NM_027077]
Zcchc3	0,044024114	2,2166529	down	zinc finger, CCHC domain containing 3 (Zcchc3), mRNA [NM_175126]
Plau	0,04244121	2,2167058	up	plasminogen activator, urokinase (Plau), mRNA [NM_008873]
Mrps14	0,022637663	2,21687	up	mitochondrial ribosomal protein S14 (Mrps14), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_025474]
Cables1	0,01832339	2,217166	down	CDK5 and Abl enzyme substrate 1 (Cables1), transcript variant 2, mRNA [NM_022021]
	0,014055098	2,2177088	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830215L09 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK172577]
0610009B22Rik	0,016023127	2,2177532	up	RIKEN cDNA 0610009B22 gene (0610009B22Rik), mRNA [NM_025319]
Lgals12	0,021714972	2,217834	down	lectin, galactose binding, soluble 12 (Lgals12), mRNA [NM_019516]
D130009I18Rik	0,024853379	2,218043	up	RIKEN cDNA D130009I18 gene (D130009I18Rik), non-coding RNA [NR_015593]
Nom1	0,013475847	2,2196274	down	nucleolar protein with MIF4G domain 1 (Nom1), mRNA [NM_001033457]
Rsf1	0,037085906	2,2199228	down	remodeling and spacing factor 1 (Rsf1), mRNA [NM_001081267]
	0,011037586	2,2199562	up	AV264460 RIKEN full-length enriched, adult male testis (DH10B) cDNA clone 4930500A11 3'. [AV264460]
Skp1a	0,03386171	2,2211828	up	S-phase kinase-associated protein 1A (Skp1a), mRNA [NM_011543]
Atrx	0,029452367	2,2223783	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833408C14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK014663]
	0,020368308	2,224157	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830008F01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089673]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Stat1	0,027465453	2,2253864	up	signal transducer and activator of transcription 1 (Stat1), transcript variant 2, mRNA [NM_009283]
D10Bwg1070e	0,048887692	2,2268295	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730421K10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017596]
Snx10	0,038063	2,2269433	up	sorting nexin 10 (Snx10), transcript variant 1, mRNA [NM_028035]
2610027H17Rik	0,037558634	2,2281418	down	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610027H17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK011567]
Olfr1248	0,04233422	2,2281723	up	olfactory receptor 1248 (Olfr1248), mRNA [NM_146791]
	0,044890363	2,2282462	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230024P15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054175]
Rfk	0,008337582	2,2287743	up	riboflavin kinase (Rfk), mRNA [NM_019437]
Rcbtb2	0,04664241	2,2331893	up	"regulator of chromosome condensation (RCC1) and BTB (POZ) domain containing protein 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1917200] [ENSMUST00000165646]"
	0,048500136	2,2360327	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430070C20 product:splicing factor 3b, subunit 1, full insert sequence. [AK040149]
Jph1	0,04837237	2,2368107	down	junctophilin 1 (Jph1), mRNA [NM_020604]
Adcy6	0,007775529	2,2374537	down	adenylate cyclase 6 (Adcy6), mRNA [NM_007405]
Pld1	2,48E-04	2,2386272	down	phospholipase D1 (Pld1), transcript variant 2, mRNA [NM_008875]
Slc25a14	0,023133537	2,2417545	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130006J18 product:solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, brain), member 14, full insert sequence. [AK051145]
AI504432	0,006322074	2,2436244	up	expressed sequence AI504432 (AI504432), non-coding RNA [NR_033498]
Pop7	0,029078355	2,2440977	up	processing of precursor 7, ribonuclease P family, (S. cerevisiae) (Pop7), mRNA [NM_028753]
	0,043606047	2,2451966	down	"zinc finger protein 319 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1890618] [ENSMUST00000098479]"
Krtap3-1	0,045411512	2,2473347	down	keratin associated protein 3-1 (Krtap3-1), mRNA [NM_023511]
Tmem60	0,024838122	2,2478485	up	transmembrane protein 60 (Tmem60), mRNA [NM_177601]
E130006N16Rik	0,048761453	2,248032	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630074E06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042241]
	0,03721138	2,249204	up	Q7TS76_MOUSE (Q7TS76) Sip1 protein, partial (25%) [TC1643988]
Stard13	0,014253506	2,2496061	down	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 13 (Stard13), transcript variant 2, mRNA [NM_146258]
Mmp16	0,018814638	2,2496178	up	matrix metalloproteinase 16 (Mmp16), mRNA [NM_019724]
	0,019332105	2,2501404	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130022G24 product:similar to 8030498B09RIK PROTEIN [Mus musculus], full insert sequence. [AK037506]
	0,019055719	2,2518005	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430032P18 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK034767]
Sh3tc2	0,017566195	2,252189	down	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (Sh3tc2), mRNA [NM_172628]
A930038C07Rik	0,03812945	2,254874	up	RIKEN cDNA A930038C07 gene (A930038C07Rik), mRNA [NM_172399]
	0,04704391	2,255272	up	"RIKEN cDNA 4933428G20 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918475] [ENSMUST00000056955]"
Chtf8	0,03440264	2,2582698	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330011E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087721]
Fscb	0,02073442	2,2586164	up	fibrous sheath CABYR binding protein (Fscb), mRNA [NM_001163271]
	0,027014794	2,2594466	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130019O15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081475]
Aprt	0,038634747	2,260066	up	adenine phosphoribosyl transferase (Aprt), mRNA [NM_009698]
Cgnl1	0,028790751	2,2601676	down	cingulin-like 1 (Cgnl1), mRNA [NM_026599]
	0,04833776	2,260638	up	adult male colon cDNA, RIKEN full-length enriched library,

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				clone:9030016F17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078843]
Fam19a3	0,03879316	2,260917	down	family with sequence similarity 19, member A3 (Fam19a3), mRNA [NM_183224]
Agbl3	0,040749453	2,2623265	up	"ATP/GTP binding protein-like 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923473] [ENSMUST00000155726]"
Mpdz	0,029799143	2,263412	down	multiple PDZ domain protein (Mpdz), mRNA [NM_010820]
Pqlc3	0,04389031	2,2641654	up	PQ loop repeat containing (Pqlc3), transcript variant 1, mRNA [NM_172574]
A230106O10Rik	0,02184176	2,2654274	up	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230106O10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020718]
Pcdhb5	0,015136289	2,2667298	up	protocadherin beta 5 (Pcdhb5), mRNA [NM_053130]
Gria4	0,04576428	2,2671654	up	glutamate receptor, ionotropic, AMPA4 (alpha 4) (Gria4), transcript variant 1, mRNA [NM_019691]
Ly75	0,029406615	2,2674048	up	receptor DEC205 mRNA, complete cds. [U19271]
Cd48	0,036768198	2,2698615	up	CD48 antigen (Cd48), mRNA [NM_007649]
Tnfrsf19	0,038736414	2,2700598	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 19, mRNA (cDNA clone MGC:40996 IMAGE:5256883), complete cds. [BC030062]
Fbxo21	0,030473692	2,2704554	up	F-box protein 21 (Fbxo21), mRNA [NM_145564]
Ube2v2	0,043107085	2,2706573	up	ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 2 (Ube2v2), transcript variant 1, mRNA [NM_023585]
	0,005497828	2,2709918	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930075O08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047488]
Armc2	0,027702082	2,2719717	up	armadillo repeat containing 2 (Armc2), mRNA [NM_001034858]
Wipf3	0,03534517	2,2721245	down	WAS/WASL interacting protein family, member 3 (Wipf3), transcript variant 1, mRNA [NM_001167860]
	0,037222736	2,2723367	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030029E02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087131]
Arl5a	0,0446492	2,2736673	up	ADP-ribosylation factor-like 5A (Arl5a), mRNA [NM_182994]
Ak1	0,04766543	2,2741866	down	adenylate kinase 1 (Ak1), transcript variant 1, mRNA [NM_021515]
Pilrb1	0,014218909	2,2742555	up	paired immunoglobulin-like type 2 receptor beta 1 (Pilrb1), mRNA [NM_133209]
Tes	0,00471508	2,2749536	up	testis derived transcript (Tes), mRNA [NM_207176]
Slc2a4	0,045883413	2,278417	down	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4 (Slc2a4), mRNA [NM_009204]
	0,015532635	2,2787173	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130062E24 product:hypothetical Basic-leucine zipper (bZIP) transcription factor containing protein, full insert sequence. [AK037912]
Ppp6r3	0,03305167	2,2793026	down	adult male cecum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9130026N02 product:similar to SPORULATION-INDUCED TRANSCRIPT 4-ASSOCIATED PROTEIN SAPLB [Homo sapiens], full insert sequence. [AK018652]
Tyr	0,01587838	2,2797396	up	tyrosinase (Tyr), mRNA [NM_011661]
2310042D19Rik	0,043360047	2,2807302	down	RIKEN cDNA 2310042D19 gene (2310042D19Rik), mRNA [NM_172417]
	0,02926146	2,2818758	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230024E19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087609]
Uchl4	0,029921163	2,2818906	up	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L4 (Uchl4), mRNA [NM_033607]
D630039A03Rik	0,030835627	2,2822206	up	RIKEN cDNA D630039A03 gene (D630039A03Rik), mRNA [NM_178727]
	0,01638893	2,2822826	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930089C24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081111]
E230008J23Rik	0,04923424	2,2823853	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230008J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053977]
M6pr	0,020866929	2,283171	up	mannose-6-phosphate receptor, cation dependent (M6pr), mRNA [NM_010749]
Slc2a6	0,037428774	2,2856739	up	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 6 (Slc2a6), transcript variant 1, mRNA [NM_172659]
Mnat1	0,041318856	2,286288	up	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4831405B13 product:menage a trois 1, full

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				insert sequence. [AK029174]
Prune2	0,002234038	2,286941	up	prune homolog 2 (Drosophila) (Prune2), mRNA [NM_181348]
Proz	0,046777133	2,2883415	up	protein Z, vitamin K-dependent plasma glycoprotein (Proz), mRNA [NM_025834]
Magi3	0,028854562	2,2897682	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230007H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082101]
	0,015845077	2,290149	up	RIKEN cDNA A730008H23 gene, mRNA (cDNA clone IMAGE:30446848), complete cds. [BC100378]
Vcam1	0,030472908	2,292725	up	vascular cell adhesion molecule 1 (Vcam1), mRNA [NM_011693]
Fam151b	0,020484595	2,293151	up	family with sequence similarity 151, member B (Fam151b), mRNA [NM_001163627]
Ptger2	0,012411075	2,2933464	up	prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2) (Ptger2), mRNA [NM_008964]
Kin	0,03436656	2,2939386	down	antigenic determinant of rec-A protein (Kin), mRNA [NM_025280]
Rnf10	0,037286934	2,2949736	down	ring finger protein 10 (Rnf10), mRNA [NM_016698]
Lims1	0,037655544	2,2955234	up	LIM and senescent cell antigen-like domains 1 (Lims1), transcript variant 1, mRNA [NM_026148]
Mbtps2	0,009858352	2,295679	up	membrane-bound transcription factor peptidase, site 2 (Mbtps2), mRNA [NM_172307]
2410003K15Rik	0,040662777	2,2992842	up	RIKEN cDNA 2410003K15 gene (2410003K15Rik), mRNA [NM_029353]
Slc12a5	0,017450798	2,2996025	down	solute carrier family 12, member 5 (Slc12a5), mRNA [NM_020333]
	0,006855491	2,3004277	down	"predicted gene 11678 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3650352] [ENSMUST00000116362]"
9430081H08Rik	0,04378095	2,3008544	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430081H08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020500]
	0,014365884	2,3012722	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130095G05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038315]
	0,001014656	2,3024352	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230003C14 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK051810]
Kat2b	0,00798326	2,3048968	down	K(lysine) acetyltransferase 2B (Kat2b), transcript variant 1, mRNA [NM_020005]
	0,02515437	2,3067048	up	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330103F06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK033859]
Cd247	0,047382277	2,3073642	up	CD247 antigen (Cd247), transcript variant eta, mRNA [NM_031162]
Lass6	0,027548999	2,3081982	up	LAG1 homolog, ceramide synthase 6 (Lass6), mRNA [NM_172856]
4930556H04Rik	0,025927631	2,3086066	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930556H04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016144]
Fbxl2	0,035408936	2,3103724	up	F-box and leucine-rich repeat protein 2 (Fbxl2), mRNA [NM_178624]
	0,018324535	2,3110907	up	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230362A05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046257]
Fmod	0,024881313	2,3114362	up	fibromodulin (Fmod), mRNA [NM_021355]
Mettl21d	0,014522435	2,313094	up	methyltransferase like 21D (Mettl21d), mRNA [NM_001033236]
Lpp	0,031163333	2,314179	down	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma (Lpp), transcript variant 1, mRNA [NM_178665]
	0,024752602	2,3147056	down	16 days neonate heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D830021O17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085877]
Gng2	0,036284495	2,3149257	up	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 (Gng2), transcript variant 1, mRNA [NM_010315]
BC031181	0,022871297	2,3151634	up	cDNA sequence BC031181 (BC031181), mRNA [NM_001001181]
C230072F16Rik	0,01710646	2,3151789	up	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C630012L18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049932]
Galnt14	0,026754195	2,3153899	down	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				acetylglucosaminyltransferase-like 4 (Galnt4), mRNA [NM_173739]
BB014433	0,02129766	2,3173153	up	expressed sequence BB014433 (BB014433), non-coding RNA [NR_037972]
Rwdd1	0,010556078	2,3178384	up	RWD domain containing 1 (Rwdd1), mRNA [NM_025614]
Fcho1	0,03816135	2,3178658	down	FCH domain only 1 (Fcho1), transcript variant 2, non-coding RNA [NR_028267]
Ubn2	0,03919629	2,3187091	down	ubiquitin 2 (Ubn2), mRNA [NM_177185]
Lrba	0,037439782	2,3194807	down	LPS-responsive beige-like anchor (Lrba), transcript variant 3, mRNA [NM_001077687]
Hmgxb4	0,011213986	2,319657	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4733401K04 product:similar to HIGH-MOBILITY GROUP PROTEIN 2-LIKE 1 (HMGBCG PROTEIN) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK014640]
Pcnx	0,003573359	2,3213303	down	pecanex homolog (Drosophila) (Pcnx), mRNA [NM_018814]
	0,04525518	2,3234568	down	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330504A06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031940]
	0,045199603	2,3272967	down	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610301A12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK011948]
Klrb1c	0,033978	2,3279643	up	killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1C (Klrb1c), transcript variant 2, mRNA [NM_008527]
Veph1	0,02503001	2,3282595	up	ventricular zone expressed PH domain homolog 1 (zebrafish) (Veph1), transcript variant Veph-B, mRNA [NM_028357]
4931402G19Rik	0,032293785	2,328848	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4931402G19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016423]
Pnn	0,021259518	2,3290322	down	pinin (Pnn), mRNA [NM_008891]
Rassf8	0,03489679	2,3296127	up	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 8 (Rassf8), mRNA [NM_027760]
Txndc12	0,004905736	2,3305104	up	thioredoxin domain containing 12 (endoplasmic reticulum) (Txndc12), mRNA [NM_025334]
Picalm	0,036473982	2,3305898	down	phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (Picalm), mRNA [NM_146194]
Ssu72	0,044017177	2,3310246	up	Ssu72 RNA polymerase II CTD phosphatase homolog (yeast) (Ssu72), mRNA [NM_026899]
Clcnkb	0,026500693	2,3311334	up	putative basolateral mTAL chloride channel ClC-Ka mRNA, complete cds. [AF124847]
Gas2l1	0,004638413	2,331985	down	M.musculus mRNA polyA site sequence. [M89786]
Gmpr	0,03575583	2,335639	down	guanosine monophosphate reductase (Gmpr), mRNA [NM_025508]
Slurp1	0,049068805	2,336012	up	secreted Ly6/Plaur domain containing 1 (Slurp1), mRNA [NM_020519]
Gabrg1	0,011433932	2,336986	up	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230055A07 product:gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit gamma 1, full insert sequence. [AK038686]
	0,025139611	2,3385544	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030034B13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087204]
Zfp697	0,002373243	2,3394854	up	zinc finger protein 697 (Zfp697), mRNA [NM_172863]
Ntan1	0,004617448	2,3398228	up	N-terminal Asn amidase (Ntan1), mRNA [NM_010946]
Jmjd6	0,018414386	2,340213	down	"jumonji domain containing 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1858910] [ENSMUST00000130120]"
	0,018630551	2,342392	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430596I11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032562]
Car13	0,023466937	2,342549	up	carbonic anhydrase 13 (Car13), mRNA [NM_024495]
	0,016286228	2,3428013	up	16 days neonate heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D830010H12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085794]
BC024479	0,02916952	2,343827	down	cDNA sequence BC024479 (BC024479), mRNA [NM_146222]
Ggps1	0,041500643	2,344162	up	geranylgeranyl diphosphate synthase 1 (Ggps1), mRNA [NM_010282]
	0,002517451	2,3447778	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030004D12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086839]
Slc38a11	0,008403547	2,3469043	up	"solute carrier family 38, member 11 [Source:MGI

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				Symbol;Acc:MGI:2443383] [ENSMUST00000145583]"
	9,06E-04	2,3469074	up	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330104K01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK138671]
	0,048319563	2,346908	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530060I08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080095]
	0,003876651	2,3472464	up	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830005I08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036400]
Cerkl	0,019408714	2,3479378	up	"ceramide kinase-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3037816] [ENSMUST00000145766]"
Stx8	0,001419962	2,3480434	up	syntaxin 8 (Stx8), mRNA [NM_018768]
C230083P08Rik	0,022595748	2,348655	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230083P08 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK048938]
Use1	0,039935544	2,3493495	up	unconventional SNARE in the ER 1 homolog (S. cerevisiae) (Use1), transcript variant 1, mRNA [NM_025917]
2010107H07Rik	0,0473027	2,3499727	up	RIKEN cDNA 2010107H07 gene (2010107H07Rik), non-coding RNA [NR_024069]
Usp19	0,049049873	2,3501897	down	ubiquitin specific peptidase 19 (Usp19), transcript variant 1, mRNA [NM_027804]
7030407O06Rik	0,018591484	2,351052	down	11 days embryo gonad cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7030407O06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078573]
Tnfrsf14	0,037766285	2,3538356	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 14 (herpesvirus entry mediator), mRNA (cDNA clone IMAGE:5097359), partial cds. [BC022125]
Synpo2	0,042130526	2,3557186	down	"synaptopodin 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2153070] [ENSMUST00000051443]"
Uchl3	0,011227121	2,3558018	up	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L3 (ubiquitin thiolesterase) (Uchl3), mRNA [NM_016723]
4921530L18Rik	0,016149044	2,356745	up	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630035L08 product:RIKEN cDNA 4921530L18 gene, full insert sequence. [AK036096]
1810062G17Rik	0,00385857	2,3577619	up	RIKEN cDNA 1810062G17 gene (1810062G17Rik), mRNA [NM_028183]
Hspa1b	0,01976971	2,3589244	down	heat shock protein 1B (Hspa1b), mRNA [NM_010478]
Phip	0,023929885	2,360007	down	pleckstrin homology domain interacting protein (Phip), mRNA [NM_001081216]
	0,049762193	2,3604805	up	ALU6_HUMAN (P39193) Alu subfamily SP sequence contamination warning entry, partial (4%) [TC1677098]
Atg9b	0,033152513	2,3606274	down	ATG9 autophagy related 9 homolog B (S. cerevisiae) (Atg9b), mRNA [NM_001002897]
Trav3n-3	0,02479746	2,3629646	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130010C18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037357]
4930426L09Rik	0,042824417	2,3630228	up	RIKEN cDNA 4930426L09 gene (4930426L09Rik), non-coding RNA [NR_024323]
Ctbs	0,03698778	2,3664856	up	chitinase, di-N-acetyl- (Ctbs), mRNA [NM_028836]
E030042N06Rik	0,03471544	2,3692715	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330033L09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087870]
Slc18a2	0,035814047	2,3713005	up	solute carrier family 18 (vesicular monoamine), member 2 (Slc18a2), mRNA [NM_172523]
Nrg3	0,016921377	2,3727915	up	neuregulin 3 (Nrg3), transcript variant 1, mRNA [NM_008734]
Fndc5	0,047738228	2,3733985	down	fibronectin type III domain containing 5 (Fndc5), mRNA [NM_027402]
	0,029331688	2,3740215	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530050B15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079244]
Med30	0,017668802	2,3741643	up	mediator complex subunit 30 (Med30), mRNA [NM_027212]
	0,037847187	2,3746057	up	"predicted gene 12408 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649921] [ENSMUST00000151883]"
4732416N19Rik	0,020722123	2,374981	up	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930032I17 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK086496]
	0,030036738	2,375235	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700102D20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028094]
2410003K15Rik	0,03883037	2,3765445	up	RIKEN cDNA 2410003K15 gene (2410003K15Rik), mRNA

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[NM_029353]
	0,023417795	2,3774338	down	"predicted gene 11264 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649480] [ENSMUST00000143755]"
Psm8	0,009732135	2,3774908	up	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 8 (Psm8), mRNA [NM_026545]
Pcbd1	0,028884536	2,3804786	up	pterin 4 alpha carbinolamine dehydratase/dimerization cofactor of hepatocyte nuclear factor 1 alpha (TCF1) 1 (Pcbd1), mRNA [NM_025273]
Mrps18a	0,016262952	2,3812084	up	mitochondrial ribosomal protein S18A (Mrps18a), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026768]
2410017P09Rik	0,042622007	2,3819413	up	RIKEN cDNA 2410017P09 gene (2410017P09Rik), mRNA [NM_001204912]
Park2	0,007098128	2,3829947	down	Parkinson disease (autosomal recessive, juvenile) 2, parkin (Park2), mRNA [NM_016694]
Gja5	0,001008351	2,384233	down	"gap junction protein, alpha 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95716] [ENSMUST00000107064]"
1810030N24Rik	0,028302312	2,3846452	up	RIKEN cDNA 1810030N24 gene (1810030N24Rik), mRNA [NM_025471]
	0,02617878	2,3867328	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230043H11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052074]
Papln	0,016350742	2,386908	down	papilin, proteoglycan-like sulfated glycoprotein (Papln), transcript variant 2, mRNA [NM_130887]
Trpc6	0,034484386	2,3875952	up	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6 (Trpc6), mRNA [NM_013838]
Uchl1	0,006244752	2,3878474	up	ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (Uchl1), mRNA [NM_011670]
Zbtb46	0,014643596	2,3904636	down	"zinc finger and BTB domain containing 46 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919397] [ENSMUST0000029106]"
	0,023358608	2,3905706	down	"RNA binding motif protein 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1099460] [ENSMUST00000141925]"
Ncbp2	0,015545883	2,3907518	up	nuclear cap binding protein subunit 2 (Ncbp2), mRNA [NM_026554]
Hscb	0,029631546	2,3916233	up	HscB iron-sulfur cluster co-chaperone homolog (E. coli) (Hscb), mRNA [NM_153571]
Tnik	0,025062446	2,3932066	down	"TRAF2 and NCK interacting kinase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916264] [ENSMUST00000161214]"
Rwdd1	0,020582015	2,3935943	up	RWD domain containing 1 (Rwdd1), mRNA [NM_025614]
Gcc1	0,025133347	2,3937702	down	golgi coiled coil 1 (Gcc1), mRNA [NM_028900]
Cwc22	0,03867974	2,3939548	down	CWC22 spliceosome-associated protein homolog (S. cerevisiae) (Cwc22), transcript variant 1, mRNA [NM_030560]
Cmklr1	0,04273568	2,3956084	up	chemokine-like receptor 1 (Cmklr1), mRNA [NM_008153]
Grpel1	0,027552934	2,3956656	up	GrpE-like 1, mitochondrial (Grpel1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_024478]
Ccdc23	0,04279174	2,3957531	up	coiled-coil domain containing 23 (Ccdc23), transcript variant 2, mRNA [NM_024462]
Epha1	0,04325095	2,3970551	down	Eph receptor A1 (Epha1), mRNA [NM_023580]
Cnot7	0,012946466	2,3988667	up	CCR4-NOT transcription complex, subunit 7 (Cnot7), mRNA [NM_011135]
Foxd4	0,026419453	2,3995712	up	forkhead box D4 (Foxd4), mRNA [NM_008022]
Speer7-ps1	0,04755321	2,400544	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930568L21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016255]
Ipo7	0,03870488	2,406224	down	importin 7 (Ipo7), mRNA [NM_181517]
Slamf8	0,035811752	2,407539	up	SLAM family member 8 (Slamf8), mRNA [NM_029084]
Klhl7	0,033763964	2,4084854	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230059B01 product:hypothetical BTB/POZ domain containing protein, full insert sequence. [AK082520]
Lym4	0,045337897	2,4087718	up	LYR motif containing 4 (Lym4), mRNA [NM_201358]
Cldn10	0,038118724	2,4104614	up	claudin 10 (Cldn10), transcript variant b, mRNA [NM_021386]
Etold2	0,044202324	2,4120522	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730406O19 product:ethanol decreased 2, full insert sequence. [AK017511]
Gna13	0,017659064	2,4123292	up	"guanine nucleotide binding protein, alpha 13 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95768] [ENSMUST00000106702]"
2310007H11Rik	0,023590326	2,4134626	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930089N03 product:Hypothetical Gag gene protein p24, full insert sequence. [AK081116]
Sox21	0,045639325	2,4135947	down	SRY-box containing gene 21 (Sox21), mRNA [NM_177753]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Zc3h12d	0,022979338	2,4176993	up	zinc finger CCCH type containing 12D (Zc3h12d), mRNA [NM_172785]
Abcb4	0,026146218	2,4182105	down	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4 (Abcb4), mRNA [NM_008830]
Rtf1	0,027488314	2,4183712	down	Rtf1, Paf1/RNA polymerase II complex component, homolog (S. cerevisiae) (Rtf1), mRNA [NM_030112]
Slc24a5	0,04700313	2,41949	up	solute carrier family 24, member 5 (Slc24a5), mRNA [NM_175034]
Sox17	0,017507762	2,4199204	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130041E14 product:inferred: SRY-box containing gene 17 / unnamed protein product {Homo sapiens}, full insert sequence. [AK051370]
1700042D18Rik	0,015147061	2,4199564	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700042D18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK006682]
	0,0329632	2,4214804	down	"predicted gene 5919 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3645715] [ENSMUST00000170510]"
	0,008410879	2,423003	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430005F24 product:hypothetical Phenylalanine-rich region containing protein, full insert sequence. [AK084883]
Fam108b	0,048726067	2,4232376	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730446C15 product:hypothetical Arginine-rich region containing protein, full insert sequence. [AK017641]
Aig1	0,02167615	2,4237518	up	androgen-induced 1 (Aig1), mRNA [NM_025446]
5430414B19Rik	0,01576043	2,4239948	up	6 days neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5430414B19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017307]
Cryl1	0,04673931	2,4246373	down	"crystallin, lambda 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915881] [ENSMUST00000089502]"
Sh3rf2	0,039516088	2,4264956	down	SH3 domain containing ring finger 2 (Sh3rf2), transcript variant 2, mRNA [NM_172966]
Ttc9	0,02579503	2,4267774	down	tetratricopeptide repeat domain 9 (Ttc9), mRNA [NM_001033149]
4933404M02Rik	0,040361945	2,4283369	up	RIKEN cDNA 4933404M02 gene (4933404M02Rik), mRNA [NM_025744]
Fscn3	0,045151394	2,428891	down	fascin homolog 3, actin-bundling protein, testicular (Strongylocentrotus purpuratus) (Fscn3), mRNA [NM_019569]
Alkbh7	0,035275802	2,4308422	up	alkB, alkylation repair homolog 7 (E. coli) (Alkbh7), transcript variant 1, mRNA [NM_025538]
Chst11	0,031486716	2,4322138	up	carbohydrate sulfotransferase 11 (Chst11), mRNA [NM_021439]
5730407I07Rik	0,008544931	2,4340324	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730407I07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK017515]
Pde1c	0,025356233	2,4353085	up	phosphodiesterase 1C (Pde1c), transcript variant 1, mRNA [NM_011054]
	0,043511305	2,435882	down	4 days neonate male adipose cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B430213E01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK140344]
Olfir898	0,047938686	2,4366477	up	olfactory receptor 898 (Olfir898), mRNA [NM_146871]
Mdp1	0,033933673	2,4368045	up	magnesium-dependent phosphatase 1 (Mdp1), transcript variant 1, mRNA [NM_023397]
Ldlrad3	0,024263905	2,4368443	down	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3 (Ldlrad3), mRNA [NM_178886]
Eef2k	0,03560638	2,4372134	down	eukaryotic elongation factor-2 kinase (Eef2k), mRNA [NM_007908]
Ppp6r3	0,01298957	2,438541	down	mRNA for mKIAA1558 protein. [AK129392]
Neo1	0,049462497	2,438804	down	neogenin (Neo1), transcript variant 1, mRNA [NM_008684]
Cflar	0,041807044	2,4404712	down	CASP8 and FADD-like apoptosis regulator (Cflar), transcript variant 1, mRNA [NM_207653]
	0,036615238	2,441763	down	"RIKEN cDNA 1110003O08 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923541] [ENSMUST00000059018]"
Zcchc8	0,030686056	2,4441364	down	zinc finger, CCHC domain containing 8 (Zcchc8), mRNA [NM_027494]
Efcab5	0,04018604	2,4478216	up	EF-hand calcium binding domain 5 (Efcab5), mRNA [NM_176965]
Phkb	0,012434945	2,4487453	down	phosphorylase kinase beta (Phkb), mRNA [NM_199446]
Gm5589	0,006049727	2,4499993	down	predicted gene, 434166, mRNA (cDNA clone IMAGE:6493658). [BC080727]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

A430090L17Rik	0,039876875	2,4501426	up	PREDICTED: RIKEN cDNA A430090L17 gene (A430090L17Rik), miscRNA [XR_105589]
Tmem126a	0,021329768	2,4501622	up	transmembrane protein 126A (Tmem126a), mRNA [NM_025460]
Tc2n	0,045376275	2,4503365	up	"tandem C2 domains, nuclear [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921663] [ENSMUST00000162735]"
Erp27	0,011937827	2,451526	up	endoplasmic reticulum protein 27 (Erp27), mRNA [NM_026983]
Fkbp6	0,009550625	2,4527469	down	FK506 binding protein 6 (Fkbp6), mRNA [NM_033571]
H1foo	0,011471166	2,453239	down	H1 histone family, member O, oocyte-specific (H1foo), mRNA [NM_138311]
3110040N11Rik	0,025555639	2,4533854	up	RIKEN cDNA 3110040N11 gene (3110040N11Rik), mRNA [NM_026077]
Aldh1l2	0,032744814	2,457941	up	aldehyde dehydrogenase 1 family, member L2 (Aldh1l2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_153543]
Acvr1c	0,032289594	2,4583328	down	activin A receptor, type IC (Acvr1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001033369]
Mrpl50	0,04274287	2,46078	up	mitochondrial ribosomal protein L50 (Mrpl50), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_178603]
	0,0457229	2,4623535	up	"predicted gene 14296 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3708667] [ENSMUST00000134982]"
Typr1	0,009811426	2,464983	up	tyrosinase-related protein 1 (Typr1), mRNA [NM_031202]
N6amt2	0,030533712	2,466338	up	N-6 adenine-specific DNA methyltransferase 2 (putative) (N6amt2), mRNA [NM_026526]
Pfdn5	0,047583923	2,466744	up	prefoldin 5 (Pfdn5), mRNA [NM_027044]
Il18	0,011983443	2,4680963	up	interleukin 18 (Il18), mRNA [NM_008360]
Rab18	0,029217808	2,46998	down	RAB18, member RAS oncogene family (Rab18), mRNA [NM_181070]
Igf1	0,035227835	2,4719675	up	insulin-like growth factor 1 (Igf1), transcript variant 1, mRNA [NM_010512]
	0,029437095	2,4733903	down	Q66JW8_MOUSE (Q66JW8) LOC434166 protein, partial (73%) [TC1695075]
Supt16h	0,032800466	2,4734497	down	suppressor of Ty 16 homolog (S. cerevisiae) (Supt16h), mRNA [NM_033618]
Olfr273	0,010060023	2,4751627	up	olfactory receptor 273 (Olfr273), mRNA [NM_146824]
	0,013587204	2,4751706	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330023H23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087805]
Pdcd7	0,03485902	2,4772482	down	programmed cell death 7 (Pdcd7), mRNA [NM_016688]
Dctd	0,005730815	2,4782662	down	dCMP deaminase (Dctd), transcript variant 1, mRNA [NM_178788]
Nova1	0,03612925	2,481349	down	neuro-oncological ventral antigen 1 (Nova1), mRNA [NM_021361]
Cdkn3	0,028189912	2,483914	up	cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (Cdkn3), mRNA [NM_028222]
Cep68	0,019864483	2,4841745	down	centrosomal protein 68 (Cep68), mRNA [NM_172260]
Mamdc2	0,047958717	2,4854298	up	MAM domain containing 2 (Mamdc2), mRNA [NM_174857]
Lgi1	0,04203069	2,485832	down	"leucine-rich repeat LGI family, member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1861691] [ENSMUST00000134832]"
Prdx4	0,018437337	2,4889688	up	peroxiredoxin 4 (Prdx4), mRNA [NM_016764]
1700018F24Rik	0,008633042	2,4894755	up	RIKEN cDNA 1700018F24 gene (1700018F24Rik), mRNA [NM_027069]
Qpct	0,015942533	2,489533	up	glutamyl-peptide cyclotransferase (glutamyl cyclase) (Qpct), mRNA [NM_027455]
	0,046881393	2,4913027	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130078C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084033]
Igf1	0,033129618	2,4929936	up	insulin-like growth factor 1 (Igf1), transcript variant 2, mRNA [NM_184052]
Irgm1	0,013328291	2,4932113	up	"immunity-related GTPase family M member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107567] [ENSMUST00000147151]"
Nr0b1	0,005543673	2,493923	up	nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1 (Nr0b1), mRNA [NM_007430]
Esf1	0,014821552	2,4946063	down	ESF1, nucleolar pre-rRNA processing protein, homolog (S. cerevisiae) (Esf1), mRNA [NM_001081090]
D16Ert472e	0,012685782	2,4949806	down	DNA segment, Chr 16, ERATO Doi 472, expressed (D16Ert472e), mRNA [NM_025967]
Cd209a	0,002892321	2,4972558	down	CD209a antigen (Cd209a), mRNA [NM_133238]
	0,019813726	2,4974883	down	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110051A18 product:Warning: possibly chimeric clone, full insert sequence. [AK004226]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Ppa1	0,03386366	2,497522	up	pyrophosphatase (inorganic) 1 (Ppa1), mRNA [NM_026438]
Daf2	0,010634558	2,4978585	down	decay accelerating factor 2 (Daf2), mRNA [NM_007827]
	0,024430502	2,4980059	up	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930033P16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053049]
	0,045357455	2,4986913	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732457O16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK076354]
Mthfs	0,029600136	2,4987679	up	5, 10-methenyltetrahydrofolate synthetase (Mthfs), mRNA [NM_026829]
March2	0,015126862	2,4994373	up	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830141J12 product:similar to HSPC240 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK036614]
4933427C19Rik	0,029031686	2,499554	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933427C19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016944]
	0,04983471	2,5009096	down	11 days embryo gonad cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7030407O18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078574]
Adamts1	0,029764054	2,5009992	down	ADAMTS-like 1 (Adamts1), mRNA [NM_029967]
Pabpc4l	0,013111681	2,5022674	up	poly(A) binding protein, cytoplasmic 4-like (Pabpc4l), mRNA [NM_001101479]
Kctd3	0,02331507	2,5031714	down	potassium channel tetramerisation domain containing 3 (Kctd3), mRNA [NM_172650]
Fam26f	0,049503542	2,503386	up	family with sequence similarity 26, member F (Fam26f), mRNA [NM_175449]
Myct1	0,031234864	2,5034657	up	myc target 1 (Myct1), mRNA [NM_026793]
Zfp192	0,013053683	2,5034778	up	13 days embryo liver cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2510038J07 product:zinc finger protein 96, full insert sequence. [AK011044]
Lrriq3	0,003710899	2,5105429	up	leucine-rich repeats and IQ motif containing 3 (Lrriq3), mRNA [NM_028938]
	0,011202537	2,5111346	down	"predicted gene 11678 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3650352] [ENSMUST00000116362]"
Hist3h2bb-ps	0,002227887	2,5112295	up	histone cluster 3, H2bb, pseudogene (Hist3h2bb-ps), mRNA [NM_206882]
	0,03494129	2,5117643	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930050H18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086770]
Tia1	0,023806946	2,5133781	down	"cytotoxic granule-associated RNA binding protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107914] [ENSMUST00000136387]"
Olfr435	0,032179214	2,516392	up	olfactory receptor 435 (Olfr435), mRNA [NM_146653]
Ulk2	0,016215516	2,520055	up	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732420K19 product:Unc-51 like kinase 2 (C. elegans), full insert sequence. [AK028631]
Tm2d3	0,039569147	2,522712	up	TM2 domain containing 3 (Tm2d3), transcript variant 1, mRNA [NM_026795]
Spata17	0,026361445	2,5228796	up	spermatogenesis associated 17 (Spata17), transcript variant 1, mRNA [NM_028848]
Skint9	0,028417004	2,5229533	up	selection and upkeep of intraepithelial T cells 9 (Skint9), mRNA [NM_177864]
Fam71b	0,03432468	2,5230565	down	family with sequence similarity 71, member B (Fam71b), mRNA [NM_001013783]
Kcne3	0,04333426	2,5259545	up	potassium voltage-gated channel, Isk-related subfamily, gene 3 (Kcne3), transcript variant 2, mRNA [NM_020574]
Zfp26	0,041332833	2,528213	up	zinc finger protein 26 (Zfp26), mRNA [NM_011753]
Tmem30c	0,022683017	2,531944	down	transmembrane protein 30C (Tmem30c), mRNA [NM_027651]
Ctnnal1	0,01331646	2,53269	down	catenin (cadherin associated protein), alpha-like 1 (Ctnnal1), mRNA [NM_018761]
Son	0,015250729	2,5345209	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330185L07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034390]
Magoh	0,041324586	2,5361924	up	mago-nashi homolog, proliferation-associated (Drosophila) (Magoh), mRNA [NM_010760]
Pap0lb	0,032877654	2,5367408	up	poly (A) polymerase beta (testis specific) (Pap0lb), mRNA [NM_019943]
Kcnq1ot1	0,03725789	2,537459	down	KCNQ1 overlapping transcript 1 (Kcnq1ot1), non-coding RNA [NR_001461]
	0,04282013	2,5379896	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030033M16 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				sequence. [AK087200]
Hsbp1	0,045063116	2,5384707	up	heat shock factor binding protein 1 (Hsbp1), mRNA [NM_024219]
Lep	0,026324688	2,541188	down	leptin (Lep), mRNA [NM_008493]
Tnfsf10	0,033948835	2,5414405	up	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10 (Tnfsf10), mRNA [NM_009425]
Olf58	0,049883638	2,5419464	up	olfactory receptor 58 (Olf58), mRNA [NM_011001]
Serpinb6b	0,04998137	2,5426083	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6b (Serpinb6b), mRNA [NM_011454]
Calcr1	0,047131103	2,5434446	up	calcitonin receptor-like (Calcr1), mRNA [NM_018782]
9630023C09Rik	0,041955385	2,5449452	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330021P03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084616]
Prnd	0,006646888	2,546562	down	prion protein dublet (Prnd), transcript variant 1, mRNA [NM_023043]
Exosc1	0,014399682	2,546976	up	exosome component 1 (Exosc1), transcript variant 1, mRNA [NM_025644]
2410006F04Rik	0,004969762	2,5495155	down	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2410006F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK019107]
Wdr16	0,020818116	2,5505583	up	WD repeat domain 16 (Wdr16), mRNA [NM_027963]
	0,006916201	2,551502	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830117O07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036490]
Aven	0,024233311	2,551745	up	"apoptosis, caspase activation inhibitor [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921518] [ENSMUST0000003705]"
Hspb11	0,021427821	2,5540838	up	heat shock protein family B (small), member 11 (Hspb11), mRNA [NM_028394]
	0,038163804	2,5559144	down	0 day neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4632406F10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028499]
Kcnv1	0,038859967	2,5564919	up	potassium channel, subfamily V, member 1 (Kcnv1), mRNA [NM_026200]
Btbd2	0,04742175	2,557873	down	BTB (POZ) domain containing 2 (Btbd2), mRNA [NM_145361]
Tnfrsf9	0,02621868	2,5595725	down	NOD-derived CD11c +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F630113F20 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK170670]
Irx2	0,04462844	2,5606947	down	Iroquois related homeobox 2 (Drosophila) (Irx2), mRNA [NM_010574]
E030003N13Rik	0,008411771	2,5619657	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130026P19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051267]
Cdh19	0,006374206	2,5630393	down	cadherin 19, type 2 (Cdh19), mRNA [NM_001081386]
	0,024759995	2,5640857	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130097O16 product:fibrillin 1, full insert sequence. [AK082039]
Pla2g5	0,024051528	2,565556	down	phospholipase A2, group V (Pla2g5), transcript variant 2, mRNA [NM_011110]
Pdgfr1	0,026194166	2,569009	up	platelet-derived growth factor receptor-like (Pdgfr1), mRNA [NM_026840]
Krt7	0,03654947	2,570369	up	keratin 7 (Krt7), mRNA [NM_033073]
lqca	0,038139295	2,57094	up	"IQ motif containing with AAA domain [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922168] [ENSMUST00000164210]"
Pion	0,007952732	2,5712986	up	pigeon homolog (Drosophila) (Pion), mRNA [NM_175437]
Vps29	0,04919116	2,572435	up	vacuolar protein sorting 29 (S. pombe) (Vps29), mRNA [NM_019780]
4930553M12Rik	0,04197254	2,576051	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930553M12 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK016108]
Arl5c	0,049645416	2,5772552	up	ADP-ribosylation factor-like 5C (Arl5c), mRNA [NM_207231]
	0,019295637	2,5773196	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730073J04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043234]
	0,03427279	2,579889	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430020B03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034651]
Tcp1	0,03724412	2,5813477	up	"t-complex protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98535] [ENSMUST00000129632]"
Nlrc4	0,010003553	2,5817585	up	NLR family, CARD domain containing 4 (Nlrc4), mRNA

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[NM_001033367]
Pxdn	0,015506827	2,5823917	up	"peroxidasin homolog (Drosophila) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916925] [ENSMUST00000021008]"
Neto1	0,045480024	2,583127	up	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830022O03 product:hypothetical Microbodies C-terminal targeting signal/LDL-receptor class A (LDLRA) domain profile/CUB domain/Low density lipoprotein (LDL)-receptor class A (LDLRA) domain/CUB domain profile containing protein, full insert sequence. [AK043710]
Tmprss11bnl	0,043229252	2,5835302	up	"transmembrane protease, serine 11b N terminal like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442893] [ENSMUST00000038448]"
Tubgcp5	0,0452603	2,5844426	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430028E06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034715]
Atp2c2	0,016873287	2,584476	down	ATPase, Ca++ transporting, type 2C, member 2 (Atp2c2), mRNA [NM_026922]
Itgax	0,013525379	2,5864089	up	NOD-derived CD11c +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F630002M04 product:integrin alpha X, full insert sequence. [AK089167]
Slamf1	0,02324087	2,5871387	up	signaling lymphocytic activation molecule family member 1 (Slamf1), mRNA [NM_013730]
	0,015138123	2,58715	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030021N16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083466]
Gm9961	0,035068016	2,5872793	up	predicted gene 9961 (Gm9961), non-coding RNA [NR_033509]
Psmb2	0,017618135	2,5901992	up	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type 2 (Psmb2), mRNA [NM_011970]
Gtf2a2	0,03807205	2,5933504	up	general transcription factor II A, 2 (Gtf2a2), mRNA [NM_001039519]
Tkt	0,029217077	2,5936434	up	"transketolase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:105992] [ENSMUST00000160189]"
Zrsr2	0,030387163	2,5939002	down	zinc finger (CCCH type), RNA binding motif and serine/arginine rich 2 (Zrsr2), transcript variant 1, mRNA [NM_009453]
4930539E08Rik	0,029400619	2,5950646	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930539E08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK019726]
	0,001999483	2,595515	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430009L07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084908]
	0,030187381	2,5964754	down	"zinc finger and BTB domain containing 20 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1929213] [ENSMUST00000033479]"
Pcdh10	0,011591966	2,5967436	up	protocadherin 10 (Pcdh10), transcript variant 3, mRNA [NM_001098171]
2610002M06Rik	0,007305718	2,5981507	up	RIKEN cDNA 2610002M06 gene (2610002M06Rik), mRNA [NM_025921]
Fgfr3	0,017924042	2,60276	down	fibroblast growth factor receptor 3 (Fgfr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008010]
Prtg	0,041901644	2,6070628	up	protogenin homolog (Gallus gallus) (Prtg), mRNA [NM_175485]
Ptpd	0,020506283	2,6082776	up	"protein tyrosine phosphatase, receptor type, D [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97812] [ENSMUST00000107287]"
Klk8	0,045653693	2,6097214	up	kallikrein related-peptidase 8 (Klk8), mRNA [NM_008940]
	0,030052815	2,6098151	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430078N17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035046]
	0,017603975	2,6107244	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430083F19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040287]
Eif3k	0,0480262	2,6111865	up	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit K (Eif3k), mRNA [NM_028659]
Lrrc4	0,011729998	2,615919	up	leucine rich repeat containing 4 (Lrrc4), mRNA [NM_138682]
Clec4a3	0,017927293	2,6177945	up	C-type lectin domain family 4, member a3 (Clec4a3), transcript variant 1, mRNA [NM_153197]
Prss46	0,029708311	2,6179817	up	protease, serine, 46 (Prss46), mRNA [NM_183103]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Psg16	0,039496038	2,6180646	up	pregnancy specific glycoprotein 16 (Psg16), mRNA [NM_007676]
Ikzf2	0,04083985	2,6185944	down	IKAROS family zinc finger 2 (Ikzf2), mRNA [NM_011770]
Tnfrsf14	0,03015578	2,618602	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 14 (herpesvirus entry mediator) (Tnfrsf14), mRNA [NM_178931]
	0,01771226	2,6213188	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930547H19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK076906]
2810403D21Rik	0,04146768	2,6230574	up	10, 11 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2810403D21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK012972]
Zfp773	0,024688603	2,6253877	down	zinc finger protein 773 (Zfp773), mRNA [NM_029584]
Ccdc141	0,0328914	2,6254442	down	coiled-coil domain containing 141 (Ccdc141), mRNA [NM_001025576]
2310031A07Rik	0,024284914	2,629269	up	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310031A07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK009549]
2610524H06Rik	0,004960564	2,6294534	up	RIKEN cDNA 2610524H06 gene (2610524H06Rik), mRNA [NM_181075]
Oas1a	0,020879695	2,6309557	up	2'-5' oligoadenylate synthetase 1A (Oas1a), mRNA [NM_145211]
Slc20a2	0,016493775	2,6311717	down	solute carrier family 20, member 2 (Slc20a2), mRNA [NM_011394]
Ostc	0,03625946	2,6323009	up	oligosaccharyltransferase complex subunit (Ostc), mRNA [NM_025509]
	0,028861936	2,6327927	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930028D22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086430]
Fam46c	0,02967606	2,6357305	up	family with sequence similarity 46, member C (Fam46c), mRNA [NM_001142952]
	0,022840485	2,63717	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530023M19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035359]
Olfir843	0,003550476	2,6375127	up	olfactory receptor 843 (Olfir843), mRNA [NM_146567]
Mtx2	0,031129634	2,6380243	down	"metaxin 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1859652] [ENSMUST00000028511]"
	0,006151434	2,6381283	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130076M14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084016]
Gm10030	0,04888779	2,638149	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030015K02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK086953]
Apol6	0,014099059	2,6398919	down	apolipoprotein L 6 (Apol6), transcript variant 1, mRNA [NM_028010]
Otud4	0,012517754	2,643303	down	OTU domain containing 4 (Otud4), mRNA [NM_001081164]
Cgnl1	0,01076005	2,6440969	down	cingulin-like 1 (Cgnl1), mRNA [NM_026599]
Vipr2	0,040747326	2,6466286	up	vasoactive intestinal peptide receptor 2 (Vipr2), mRNA [NM_009511]
	0,01353088	2,6469567	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730056J21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080494]
	0,006157026	2,6476514	down	cDNA clone MGC:67258 IMAGE:6413648, complete cds. [BC057602]
A430084P05Rik	0,01189996	2,6492057	up	RIKEN cDNA A430084P05 gene (A430084P05Rik), mRNA [NM_001045526]
Msh2	0,041696068	2,6493077	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030473G08 product:mutS homolog 2 (E. coli), full insert sequence. [AK078775]
Tctn3	0,015516992	2,6498582	up	"tectonic family member 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914840] [ENSMUST00000135795]"
Serpnb1a	0,035696156	2,6511033	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 1a (Serpnb1a), mRNA [NM_025429]
Nsl1	0,03553332	2,653635	up	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833432M17 product:weakly similar to DC31 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK029421]
Cyp11a1	0,023260754	2,6543834	up	cytochrome P450, family 11, subfamily a, polypeptide 1 (Cyp11a1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_019779]
	0,017708955	2,6544013	up	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930015F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086234]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Tekt3	0,014240424	2,6544101	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933407G07 product:similar to CDNA FLJ32828 FIS, CLONE TESTI2003117, WEAKLY SIMILAR TO TEK1N A1 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK016718]
Tmem192	0,006800775	2,6548526	up	transmembrane protein 192 (Tmem192), transcript variant 1, mRNA [NM_028427]
Rgs19	0,004034116	2,655155	up	regulator of G-protein signaling 19 (Rgs19), mRNA [NM_026446]
Sec23ip	0,008030058	2,655941	down	Sec23 interacting protein (Sec23ip), mRNA [NM_001029982]
4933424G06Rik	0,03989467	2,6572797	up	RIKEN cDNA 4933424G06 gene (4933424G06Rik), non-coding RNA [NR_040290]
Gng2	0,026354514	2,6595461	up	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 (Gng2), transcript variant 1, mRNA [NM_010315]
Azi1	0,008467121	2,6595578	down	5-azacytidine induced gene 1 (Azi1), mRNA [NM_009734]
Tspan8	0,005937516	2,660182	down	tetraspanin 8 (Tspan8), transcript variant 1, mRNA [NM_146010]
Pdc	0,011795601	2,661613	up	"phosducin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98090] [ENSMUST00000165062]"
Fryl	0,036346447	2,6616635	down	furry homolog-like (Drosophila) (Fryl), mRNA [NM_028194]
Phyhlpl	0,008333204	2,6642716	up	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein-like (Phyhlpl), transcript variant 1, mRNA [NM_178621]
Usp47	0,0274914	2,6687202	down	ubiquitin specific peptidase 47 (Usp47), transcript variant 2, mRNA [NM_133758]
Zfp369	0,043819778	2,672609	down	"zinc finger protein 369 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2176229] [ENSMUST00000125510]"
Rap2b	0,03398019	2,6733289	up	RAP2B, member of RAS oncogene family (Rap2b), mRNA [NM_028712]
	0,030242518	2,6758556	down	AGENCOURT_15614268 Organ of Corti cDNA clone IMAGE:30518709 5', mRNA sequence [CF553355]
Pus1	0,027764443	2,6772523	down	pseudouridine synthase 1 (Pus1), transcript variant 2, mRNA [NM_019700]
Atp6v1e1	0,04648941	2,6774938	up	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (Atp6v1e1), mRNA [NM_007510]
Cstf1	0,023896918	2,678151	down	"cleavage stimulation factor, 3' pre-RNA, subunit 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914587] [ENSMUST00000116375]"
Dmxl2	0,032658227	2,6803672	up	Dmx-like 2 (Dmxl2), mRNA [NM_172771]
8430416G17Rik	0,015118387	2,6813877	up	16 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8430416G17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018420]
	0,012676979	2,6832478	down	Q4QRG7_BRARE (Q4QRG7) Zgc:113884, partial (10%) [TC1677116]
Rab11fip4	0,032523762	2,6833277	down	RAB11 family interacting protein 4 (class II) (Rab11fip4), mRNA [NM_175543]
	0,007371419	2,684806	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530096122 product:slit homolog 3 (Drosophila), full insert sequence. [AK035727]
Gbp2	0,012771571	2,6862562	up	guanylate binding protein 2 (Gbp2), mRNA [NM_010260]
	0,041254852	2,6874046	up	zinc finger protein 697, mRNA (cDNA clone IMAGE:3491119), partial cds. [BC002224]
Polb	0,044760525	2,6880255	down	polymerase (DNA directed), beta, mRNA (cDNA clone IMAGE:3581916), complete cds. [BC006681]
Ppm1l	0,04335786	2,6881409	down	"protein phosphatase 1 (formerly 2C)-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2139740] [ENSMUST00000029355]"
	0,028913839	2,6901286	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130091N03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038277]
	0,039078895	2,6915836	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430097107 product:RIKEN cDNA 2810011M08 gene, full insert sequence. [AK035186]
Sorbs1	7,68E-04	2,6939833	down	sorbin and SH3 domain containing 1 (Sorbs1), transcript variant 2, mRNA [NM_178362]
Tdrd1	0,017761864	2,6968062	up	tudor domain containing 1 (Tdrd1), transcript variant 4, mRNA [NM_031387]
Gpr183	0,015946241	2,6971028	up	G protein-coupled receptor 183 (Gpr183), mRNA [NM_183031]
	0,0218901	2,6979659	down	O70259_MOUSE (O70259) Voltage-gated potassium channel Kv1.7, complete [TC1589973]
	0,017119251	2,7029636	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930051H17 product:unclassifiable,

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				full insert sequence. [AK047343]
Bmp15	0,018045701	2,7030885	up	bone morphogenetic protein 15 (Bmp15), mRNA [NM_009757]
	0,031521793	2,7037501	up	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630024D18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085421]
Pdha2	0,023799159	2,7042365	up	pyruvate dehydrogenase E1 alpha 2 (Pdha2), mRNA [NM_008811]
Mrpl22	0,022047509	2,707069	up	mitochondrial ribosomal protein L22 (Mrpl22), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_175001]
Cntd1	0,03242784	2,7086449	up	"cyclin N-terminal domain containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923965] [ENSMUST00000153438]"
Olf684	0,029521002	2,7090824	up	olfactory receptor 684 (Olf684), mRNA [NM_207249]
Acp1	0,025077	2,7092516	up	acid phosphatase 1, soluble (Acp1), transcript variant 1, mRNA [NM_001110239]
Aph1b	0,00598125	2,7095675	up	anterior pharynx defective 1b homolog (C. elegans) (Aph1b), mRNA [NM_177583]
Clec2e	0,04903345	2,7096152	down	C-type lectin domain family 2, member e (Clec2e), mRNA [NM_153506]
Atp6v1e1	0,008944338	2,7113643	up	ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (Atp6v1e1), mRNA [NM_007510]
Slc16a7	0,032419574	2,7129118	up	"solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 7 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330284] [ENSMUST0000063318]"
A930009L07Rik	0,008831009	2,7134736	up	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330077P12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039650]
Kctd12	0,039583623	2,7156365	down	potassium channel tetramerisation domain containing 12 (Kctd12), mRNA [NM_177715]
1700016B15Rik	0,007196207	2,7167902	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700016B15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK006012]
Acdb5	0,038673263	2,7168663	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130049D01 product:ENDOZEPINE-RELATED PROTEIN PRECURSOR (MEMBRANE-ASSOCIATED DIAZEPAM BINDING INHIBITOR) (MA-DBI) homolog [Bos taurus], full insert sequence. [AK051442]
Cdkn3	0,03361675	2,718479	up	cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (Cdkn3), mRNA [NM_028222]
Klf17	0,031504866	2,7187285	up	Kruppel-like factor 17 (Klf17), mRNA [NM_029416]
9930021J03Rik	0,049042035	2,7205136	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130047A11 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK051413]
A730049H05Rik	0,012994301	2,7267494	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730049H05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK043032]
	0,024279304	2,7268488	down	adult male gall bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:G630040L17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK090299]
Lelp1	0,048319127	2,7286718	up	late cornified envelope-like proline-rich 1 (Lelp1), mRNA [NM_027042]
C030007I01Rik	0,014601597	2,7291994	up	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030007I01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021055]
Upk1b	0,03159526	2,7301958	up	uroplakin 1B (Upk1b), mRNA [NM_178924]
	0,031332713	2,730318	down	"histone cluster 2, H2bb [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2448413] [ENSMUST00000051089]"
Hist1h2bk	0,03387191	2,7305956	up	histone cluster 1, H2bk (Hist1h2bk), mRNA [NM_175665]
	0,014414636	2,732708	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930041J07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK047244]
Ildr2	0,017521186	2,733219	down	immunoglobulin-like domain containing receptor 2 (Ildr2), mRNA [NM_001164528]
	0,036379945	2,7349908	down	11 days pregnant adult female ovary and uterus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5031409C01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK077237]
Wfdc2	0,023080189	2,7369149	up	WAP four-disulfide core domain 2 (Wfdc2), mRNA [NM_026323]
	0,04751131	2,7379386	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430701E07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK135121]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

4930455F16Rik	0,006479468	2,7398849	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930455F16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015463]
Zmynd12	0,04888006	2,7416093	up	zinc finger, MYND domain containing 12 (Zmynd12), mRNA [NM_001014900]
Ormdl1	0,022815356	2,7417808	up	ORM1-like 1 (<i>S. cerevisiae</i>) (Ormdl1), mRNA [NM_145517]
2810407C02Rik	0,046416238	2,7475688	up	RIKEN cDNA 2810407C02 gene (2810407C02Rik), mRNA [NM_001040396]
Adat3	0,027848832	2,7543173	up	adenosine deaminase, tRNA-specific 3, TAD2 homolog (<i>S. cerevisiae</i>) (Adat3), mRNA [NM_001100606]
Hist1h2bm	0,006408172	2,7555413	up	histone cluster 1, H2bm (Hist1h2bm), mRNA [NM_178200]
Golga5	0,024677003	2,757355	down	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 5 (Golga5), transcript variant 2, mRNA [NM_013747]
AV039307	0,010258574	2,7589529	up	expressed sequence AV039307 (AV039307), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_038349]
Cd200r1	0,019263057	2,759172	up	CD200 receptor 1 (Cd200r1), mRNA [NM_021325]
Olf1r1370	0,007599444	2,7628992	up	olfactory receptor 1370 (Olf1r1370), mRNA [NM_146535]
Olf1r1016	0,048575442	2,765153	up	olfactory receptor 1016 (Olf1r1016), mRNA [NM_001011758]
Dbx2	0,03440657	2,7655694	up	developing brain homeobox 2 (Dbx2), mRNA [NM_207533]
	0,017557437	2,7669466	up	ia236b06.x1 mouse taste receptor cell, subtracted, normalized cDNA clone ia236b06 3', mRNA sequence [EH103393]
Batf	0,047678024	2,767447	up	basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (Batf), mRNA [NM_016767]
Olf1r912	7,80E-04	2,76836	up	olfactory receptor 912 (Olf1r912), mRNA [NM_146810]
	0,035440117	2,7692788	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230048A16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052118]
Golt1b	0,0231126	2,7732658	up	golgi transport 1 homolog B (<i>S. cerevisiae</i>) (Golt1b), mRNA [NM_025872]
Erb2ip	0,018607147	2,773381	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230311M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045806]
Fdps	0,025204098	2,7737212	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030492117 product:farnesyl diphosphate synthetase, full insert sequence. [AK077979]
Nit2	0,011230777	2,7744584	up	nitrilase family, member 2 (Nit2), mRNA [NM_023175]
Prpsap1	0,036146097	2,7750063	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130090I22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081974]
Ak4	0,012156938	2,777042	down	adenylate kinase 4 (Ak4), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 4, mRNA [NM_009647]
Hoxb13	0,048185773	2,7773914	down	homeobox B13 (Hoxb13), mRNA [NM_008267]
Dmxl2	0,010128953	2,7793193	up	Dmx-like 2 (Dmxl2), mRNA [NM_172771]
Il1f9	4,78E-04	2,7866488	up	interleukin 1 family, member 9 (Il1f9), mRNA [NM_153511]
Lemd3	0,009853216	2,7866793	down	LEM domain containing 3 (Lemd3), mRNA [NM_001081193]
5430440L12Rik	0,03162001	2,787667	down	6 days neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5430440L12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017417]
	0,002335659	2,79011	up	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530094G22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035709]
C530014P21Rik	0,011048468	2,7902102	down	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530014P21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049648]
	0,028864704	2,7913003	up	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930026L01 product:eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3, full insert sequence. [AK086414]
Zfp354c	0,023821943	2,7940984	up	zinc finger protein 354C (Zfp354c), mRNA [NM_013922]
BC096441	0,028913604	2,7947674	up	cDNA sequence BC096441 (BC096441), transcript variant 1, mRNA [NM_001034097]
Fabp5	0,043254044	2,7958748	up	<i>M.musculus</i> mal1 mRNA for keratinocyte lipid-binding protein. [X70100]
Slc27a2	0,02388281	2,795931	down	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 2 (Slc27a2), mRNA [NM_011978]
Slc39a5	0,038010538	2,7974625	up	solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 5 (Slc39a5), transcript variant 1, mRNA [NM_028051]
Vcan	0,04696674	2,7981024	up	versican (Vcan), transcript variant 5, mRNA [NM_172955]
Pth2	0,017870601	2,7985272	up	peptidyl-tRNA hydrolase 2 (Pth2), nuclear gene encoding

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_175004]
Slc17a1	0,002578984	2,7996843	up	solute carrier family 17 (sodium phosphate), member 1 (Slc17a1), transcript variant 1, mRNA [NM_009198]
Fam131a	0,006888618	2,7998872	down	family with sequence similarity 131, member A (Fam131a), mRNA [NM_133778]
Dhdh	0,010363056	2,8018036	down	dihydrodiol dehydrogenase (dimeric) (Dhdh), mRNA [NM_027903]
Kctd4	0,03415758	2,805402	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030002E10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083404]
Anxa10	0,034120344	2,8064578	down	annexin A10 (Anxa10), transcript variant 2, mRNA [NM_011922]
Cwf19l2	0,019482581	2,8066947	down	14, 17 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3230401L03 product:CWF19-like 2, cell cycle control (S. pombe), full insert sequence. [AK014327]
Rps6kl1	0,003016181	2,8086264	down	ribosomal protein S6 kinase-like 1 (Rps6kl1), mRNA [NM_146244]
Cav1	0,009139484	2,810652	down	caveolin 1, caveolae protein (Cav1), mRNA [NM_007616]
	0,045774117	2,8138592	down	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330091J09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039706]
	0,049325403	2,8143563	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030005N15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047664]
4931428L18Rik	0,012796687	2,8143783	up	RIKEN cDNA 4931428L18 gene (4931428L18Rik), non-coding RNA [NR_033445]
Lhx8	0,004526846	2,8168466	down	LIM homeobox protein 8 (Lhx8), mRNA [NM_010713]
	0,022140983	2,8200903	up	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030010F15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053130]
Pik3r1	0,001674769	2,8214915	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA [NM_001077495]
Vcan	0,022608195	2,8224463	up	versican (Vcan), transcript variant 1, mRNA [NM_001081249]
Dcp2	0,023137717	2,8257902	up	DCP2 decapping enzyme homolog (S. cerevisiae) (Dcp2), mRNA [NM_027490]
	0,007897076	2,8274589	down	similar to hypothetical protein MGC37588, mRNA (cDNA clone MGC:28125 IMAGE:3980327), complete cds. [BC020078]
Mmp24	0,006434651	2,8326683	up	mRNA for membrane-type matrix metalloproteinase 5. [AJ010262]
Agmo	0,017380357	2,833237	up	"alkylglycerol monooxygenase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442495] [ENSMUST00000160158]"
Cda	0,04107527	2,8332489	up	cytidine deaminase (Cda), mRNA [NM_028176]
Klrc3	0,04126906	2,8344326	up	killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 3 (Klrc3), mRNA [NM_021378]
Arhgap20	0,031656064	2,8361082	up	"Rho GTPase activating protein 20 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2445175] [ENSMUST00000124907]"
Yme1l1	0,03941241	2,8370059	down	"YME1-like 1 (S. cerevisiae) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1351651] [ENSMUST00000125004]"
Aff2	0,02722326	2,8374925	up	AF4/FMR2 family, member 2 (Aff2), mRNA [NM_008032]
ligp1	0,045736384	2,8387034	up	interferon inducible GTPase 1 (ligp1), transcript variant 1, mRNA [NM_021792]
Hist1h2bk	0,00383013	2,842852	up	histone cluster 1, H2bk (Hist1h2bk), mRNA [NM_175665]
Rfx6	0,047215752	2,8459477	up	regulatory factor X, 6 (Rfx6), transcript variant 2, mRNA [NM_177306]
Pcdh9	0,025132105	2,8469555	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030010G13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047681]
Uxt	0,039852425	2,8482156	up	ubiquitously expressed transcript (Uxt), mRNA [NM_013840]
5033428I22Rik	0,046763565	2,8483384	up	11 days pregnant adult female ovary and uterus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5033428I22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017203]
Katnal2	0,011028262	2,8523574	down	"katanin p60 subunit A-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924234] [ENSMUST00000122984]"
6430571L13Rik	0,04193551	2,852791	down	RIKEN cDNA 6430571L13 gene (6430571L13Rik), mRNA [NM_175486]
Chrdl1	0,019568892	2,8542097	down	chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 2, mRNA [NM_031258]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

2810403D21Rik	0,030040145	2,8544285	up	RIKEN cDNA 2810403D21 gene (2810403D21Rik), non-coding RNA [NR_015493]
Csmd1	0,001351218	2,8549318	up	"CUB and Sushi multiple domains 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2137383] [ENSMUST00000137947]"
Olf476	0,035344355	2,8563602	down	olfactory receptor 476 (Olf476), mRNA [NM_146924]
Vtcn1	0,007243849	2,8568213	down	V-set domain containing T cell activation inhibitor 1 (Vtcn1), mRNA [NM_178594]
Pcdh9	0,00979218	2,8584125	down	protocadherin 9 isoform 1 (Pcdh9) mRNA, partial cds, alternatively spliced. [AY861425]
Cmc1	0,012750967	2,861689	up	COX assembly mitochondrial protein homolog (S. cerevisiae) (Cmc1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026442]
B930095M22Rik	0,01758133	2,8652978	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130040H19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048207]
Srr	0,030713592	2,866343	down	adult male kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:0610015N12 product:serine racemase, full insert sequence. [AK002636]
Stxbp6	0,046115123	2,8672395	down	syntaxin binding protein 6 (amisyn) (Stxbp6), mRNA [NM_144552]
Galc	0,04661646	2,868762	up	galactosylceramidase (Galc), mRNA [NM_008079]
	0,021605836	2,870573	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430092J09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040415]
Cdc14a	0,023662902	2,8721657	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430578A21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032515]
Gadd45b	0,021562407	2,8766003	up	growth arrest and DNA-damage-inducible 45 beta (Gadd45b), mRNA [NM_008655]
Slc11a1	0,019147657	2,8781261	up	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1 (Slc11a1), mRNA [NM_013612]
Gm14295	0,042514604	2,8782423	up	predicted gene 14295 (Gm14295), mRNA [NM_001205057]
Hint3	0,028753672	2,8782969	up	histidine triad nucleotide binding protein 3 (Hint3), mRNA [NM_025798]
Cyp4v3	0,001089061	2,8831298	up	cytochrome P450, family 4, subfamily v, polypeptide 3 (Cyp4v3), mRNA [NM_133969]
1700109F18Rik	0,033490278	2,8845453	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700064D17 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK006878]
Ctnna1	0,034518346	2,8864565	down	adult male small intestine cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2010005H04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK008121]
Olf1436	0,04848209	2,8865652	up	olfactory receptor 1436 (Olf1436), mRNA [NM_146687]
	0,022438321	2,8952157	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730019M22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042731]
Commd6	0,023193236	2,8958092	up	COMM domain containing 6 (Commd6), transcript variant 1, mRNA [NM_001033132]
Bcl2l11	0,019529829	2,8964815	up	"BCL2-like 11 (apoptosis facilitator) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1197519] [ENSMUST00000129206]"
lars	0,035702907	2,8972511	down	13 days embryo liver cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2510016L12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK010975]
Mrpl13	0,028885322	2,899403	up	mitochondrial ribosomal protein L13 (Mrpl13), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026759]
	0,012121332	2,9058127	up	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430017P18 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK049504]
LOC100045796	0,025110207	2,9105382	up	PREDICTED: cysteine desulfurase, mitochondrial-like (LOC100045796), mRNA [XM_001474949]
Actr5	0,030282713	2,9116848	down	"ARP5 actin-related protein 5 homolog (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924748] [ENSMUST00000125390]"
Cpm	0,009896693	2,9160283	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030045M14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087332]
Ppnr	0,038310498	2,9172149	down	PREDICTED: per-pentamer repeat gene (Ppnr), miscRNA [XR_035714]
	0,03159193	2,9173288	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130007K04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044842]
	3,06E-04	2,9173949	up	"RIKEN cDNA 8430436N08 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918760] [ENSMUST00000129988]"

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Flnb	0,048025392	2,918365	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730006K15 product:filamin, beta, full insert sequence. [AK050046]
9430099H24Rik	0,010287881	2,920219	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430099H24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020529]
4921529L05Rik	0,03599089	2,9205039	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430048E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085171]
	0,007153429	2,9214625	up	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430009E19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK049432]
	0,04190483	2,926148	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130050H04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037799]
Olfr906	0,01384483	2,9273443	up	olfactory receptor 906 (Olfr906), mRNA [NM_146803]
LOC100504007	0,010295875	2,927413	up	PREDICTED: hypothetical LOC100504007 (LOC100504007), partial miscRNA [XR_106295]
	0,002334959	2,9285157	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330003G24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087675]
Atp2c1	0,03174055	2,9291928	down	ATPase, Ca++-sequestering (Atp2c1), mRNA [NM_175025]
Herc1	0,021145662	2,9314532	down	hect (homologous to the E6-AP (UBE3A) carboxyl terminus) domain and RCC1 (CHC1)-like domain (RLD) 1 (Herc1), mRNA [NM_145617]
Mdga2	0,045068543	2,9335725	up	MAM domain containing glycosylphosphatidylinositol anchor 2 (Mdga2), transcript variant B, mRNA [NM_207010]
Slc6a18	0,036483057	2,9397786	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 18 (Slc6a18), transcript variant 1, mRNA [NM_001040692]
Tead1	0,02931016	2,9418974	up	TEA domain family member 1 (Tead1), transcript variant 2, mRNA [NM_009346]
	0,011574285	2,9433613	down	12 days embryo male wolffian duct includes surrounding region cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6720430F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032761]
	0,005925254	2,9453938	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430089L17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040380]
AK010878	0,04709739	2,9454472	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700127111 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018995]
Prdm8	0,04573706	2,9462717	down	PR domain containing 8 (Prdm8), mRNA [NM_029947]
Limch1	0,018497273	2,946389	down	LIM and calponin homology domains 1 (Limch1), mRNA [NM_001001980]
D7Ert443e	0,006103931	2,9496508	up	adult male adrenal gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7330422F03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078641]
Hoxd1	0,036719013	2,9497075	up	homeobox D1 (Hoxd1), mRNA [NM_010467]
	0,027068127	2,949751	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630052F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080315]
Pex11c	0,025551545	2,9498036	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833429A22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK029391]
Mrpl47	0,025305023	2,9512844	up	mitochondrial ribosomal protein L47 (Mrpl47), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_029017]
LOC100503829	0,015471399	2,9521883	down	PREDICTED: hypothetical LOC100503829 (LOC100503829), partial miscRNA [XR_107886]
4930468A15Rik	0,039196793	2,952543	up	RIKEN cDNA 4930468A15 gene (4930468A15Rik), mRNA [NM_001201395]
Clic5	0,038706373	2,9536386	down	chloride intracellular channel 5 (Clic5), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_172621]
Bdh2	0,019073874	2,9564066	up	3-hydroxybutyrate dehydrogenase, type 2 (Bdh2), transcript variant 2, mRNA [NM_027208]
Ptger3	0,009303355	2,9595633	down	prostaglandin E receptor 3 (subtype EP3) (Ptger3), mRNA [NM_011196]
	0,042858977	2,960968	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530016E13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040698]
BC068281	0,019151116	2,9612272	down	cDNA sequence BC068281 (BC068281), transcript variant

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				2, mRNA [NM_173416]
Clk4	0,007747422	2,961246	down	CDC like kinase 4 (Clk4), mRNA [NM_007714]
Rnf128	0,016056689	2,9625015	up	ring finger protein 128 (Rnf128), mRNA [NM_023270]
Osbp18	0,003632757	2,9643693	up	oxysterol binding protein-like 8 (Osbp18), transcript variant 1, mRNA [NM_175489]
Ptchd3	0,015560689	2,9663007	up	patched domain containing 3 (Ptchd3), mRNA [NM_029049]
Zfp612	0,022043603	2,967068	down	zinc finger protein 612 (Zfp612), mRNA [NM_175480]
Arsj	0,035590846	2,9675097	up	arylsulfatase J (Arsj), mRNA [NM_173451]
	0,016217802	2,969555	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130038M19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK037700]
	0,015669389	2,9699426	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230060M09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038765]
Dopey1	0,03148453	2,9712062	up	dopey family member 1 (Dopey1), mRNA [NM_177208]
Lst1	0,029962737	2,9719036	up	B144 mRNA, m17r splice variant, complete cds. [AF000427]
Cbx8	0,028666753	2,9721909	down	"chromobox homolog 8 (Drosophila Pc class) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1353589] [ENSMUST00000026663]"
Fkbp11	0,03472847	2,9752777	up	FK506 binding protein 11 (Fkbp11), mRNA [NM_024169]
	0,048008837	2,976217	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130076E08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038075]
Alox12	0,030370036	2,9772391	down	arachidonate 12-lipoxygenase (Alox12), mRNA [NM_007440]
Pik3r1	0,038880825	2,978619	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA [NM_001077495]
Ccr12	0,030010307	2,9818656	up	chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (Ccr12), mRNA [NM_017466]
Cd80	0,011221006	2,9820912	up	CD80 antigen (Cd80), mRNA [NM_009855]
Car2	0,013193752	2,9828691	up	carbonic anhydrase 2 (Car2), mRNA [NM_009801]
Lhfp12	0,04418237	2,9859126	up	lipoma HMGIC fusion partner-like 2 (Lhfp12), mRNA [NM_172589]
Aatf	0,033695046	2,9902563	down	apoptosis antagonizing transcription factor (Aatf), mRNA [NM_019816]
Rcsd1	0,016614417	2,9928348	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830463J03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030934]
	0,006262275	2,9933355	up	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930032B09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044680]
Klk1b26	0,02334951	2,9936547	up	kallikrein 1-related peptidase b26 (Klk1b26), mRNA [NM_010644]
Cdk1	0,020519637	2,9937537	up	cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1), mRNA [NM_007659]
Cntn2	0,048189897	2,996211	up	contactin 2 (Cntn2), mRNA [NM_177129]
Pitpnc1	0,047742825	2,9965417	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830045E12 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK172137]
Col1a2	0,04638206	2,9973156	up	"collagen, type I, alpha 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88468] [ENSMUST00000138511]"
A230103O09Rik	0,020557482	2,9980774	up	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230103O09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020710]
Slamf9	0,04690364	2,9986947	up	SLAM family member 9 (Slamf9), mRNA [NM_029612]
Nkx2-4	0,022619922	2,999088	up	"NK2 transcription factor related, locus 4 (Drosophila) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97349] [ENSMUST00000067020]"
LOC100503438	0,021101011	2,999959	up	PREDICTED: hypothetical protein LOC100503438 (LOC100503438), mRNA [XM_003084640]
	0,023871575	3,0019717	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933417J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016846]
	0,025314504	3,004448	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830002G03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089570]
Serp1b9	0,023228243	3,005418	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9 (Serp1b9), mRNA [NM_009256]
	0,039595727	3,0059476	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130077E09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038083]
Mtdh	0,0347029	3,0089011	up	"metadherin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914404]"

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[ENSMUST00000163697]"
	0,030449836	3,0105834	down	Q46T80_RALEJ (Q46T80) Twin-arginine translocation pathway signal, partial (5%) [TC1663452]
	0,047420297	3,012191	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933429D13 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK016978]
Sh3yl1	0,001512205	3,0122938	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930027O03 product:weakly similar to L1 RETROTRANSPOSON, TF SUBFAMILY L1MD-TF29, PARTIAL SEQUENCE [domesticus], full insert sequence. [AK080739]
Cd180	0,02013341	3,0138924	up	CD180 antigen (Cd180), mRNA [NM_008533]
Vrk2	0,02690355	3,0163574	down	"vaccinia related kinase 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1917172] [ENSMUST00000155728]"
4930515G01Rik	0,026170513	3,0175817	up	RIKEN cDNA 4930515G01 gene (4930515G01Rik), non-coding RNA [NR_027872]
Igsf5	0,045924157	3,0183601	up	immunoglobulin superfamily, member 5 (Igsf5), transcript variant 3, mRNA [NM_028078]
Olf434	0,04144837	3,0187874	up	olfactory receptor 434 (Olf434), mRNA [NM_146369]
Laptn4b	0,021884475	3,025686	down	lysosomal-associated protein transmembrane 4B (Laptn4b), mRNA [NM_033521]
Klhl15	0,027736854	3,0274143	down	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330411I24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030432]
Mgst3	0,012578452	3,0275304	up	microsomal glutathione S-transferase 3 (Mgst3), mRNA [NM_025569]
	0,017188514	3,028226	down	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610315N17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK012034]
Arl5b	0,046166193	3,0305836	up	ADP-ribosylation factor-like 5B (Arl5b), mRNA [NM_029466]
Ankrd60	0,016497046	3,0332851	up	ankyrin repeat domain 60 (Ankrd60), transcript variant 1, mRNA [NM_027303]
Ces2e	0,014782078	3,0333676	up	carboxylesterase 2E (Ces2e), transcript variant 1, mRNA [NM_172759]
Cdh11	0,045284018	3,039581	up	cadherin 11 (Cdh11), mRNA [NM_009866]
2610044O15Rik	0,006678548	3,0446906	up	RIKEN cDNA 2610044O15 gene (2610044O15Rik), mRNA [NM_153780]
Ppp1r3c	0,041928895	3,0513494	down	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C (Ppp1r3c), mRNA [NM_016854]
A330032P22Rik	0,040702924	3,0514412	up	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330032P22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039367]
Pigx	0,028773827	3,05261	up	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class X (Pigx), transcript variant 1, mRNA [NM_024464]
Gria1	0,014117328	3,0529418	up	glutamate receptor, ionotropic, AMPA1 (alpha 1) (Gria1), transcript variant 2, mRNA [NM_008165]
Bcl2	0,028776847	3,0556178	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030439K11 product:B-cell leukemia/lymphoma 2, full insert sequence. [AK077913]
Fam186b	0,006320168	3,0561793	up	family with sequence similarity 186, member B (Fam186b), mRNA [NM_001081254]
Stac3	0,02007115	3,057374	down	SH3 and cysteine rich domain 3 (Stac3), mRNA [NM_177707]
Ids	0,006844864	3,0585914	up	iduronate 2-sulfatase (Ids), transcript variant 1, mRNA [NM_010498]
Pcsk5	0,026673624	3,060485	up	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030046G19 product:proprotein convertase subtilisin/kexin type 5, full insert sequence. [AK087337]
1810009A15Rik	0,04588881	3,0607216	up	RIKEN cDNA 1810009A15 gene (1810009A15Rik), mRNA [NM_025463]
2700097O09Rik	0,016574452	3,0621204	down	"RIKEN cDNA 2700097O09 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919908] [ENSMUST00000156852]"
Cstb	0,028944176	3,063679	up	cystatin B (Cstb), mRNA [NM_007793]
Otof	0,011652354	3,0644686	up	otoferlin (Otof), transcript variant 2, mRNA [NM_031875]
Gm6710	0,03508708	3,0669944	up	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3100002L24 product:similar to KRUPPEL-RELATED ZINC FINGER PROTEIN F80-L [Mus musculus], full insert sequence. [AK013921]
2900079G21Rik	0,01605506	3,0680022	up	RIKEN cDNA 2900079G21 gene (2900079G21Rik), transcript variant 3, non-coding RNA [NR_033432]
4930532M18Rik	0,00577178	3,0703433	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930532M18 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				sequence. [AK015950]
Gcm1	0,0459832	3,0713592	up	glial cells missing homolog 1 (Drosophila) (Gcm1), mRNA [NM_008103]
Olfr390	0,049123455	3,0760746	up	olfactory receptor 390 (Olfr390), mRNA [NM_146347]
Fcna	0,026745683	3,080957	down	ficolin A (Fcna), mRNA [NM_007995]
Ipo11	0,017694551	3,0827675	down	importin 11 (Ipo11), mRNA [NM_029665]
Ahctf1	0,037796546	3,0834076	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833444B13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK029476]
Ap1ar	0,017313655	3,083727	down	adaptor-related protein complex 1 associated regulatory protein (Ap1ar), mRNA [NM_145964]
Dlk1	0,047246095	3,0844357	down	adipocyte differentiation-associated protein (pref-1) mRNA, complete cds. [L12721]
Gpr110	0,021824164	3,0896316	up	G protein-coupled receptor 110 (Gpr110), mRNA [NM_133776]
	0,023999104	3,0896795	down	AGENCOURT_10114625 NIH_MGC_134 cDNA clone IMAGE:6507296 5', mRNA sequence [BU512393]
C330026N13Rik	0,031172665	3,0915484	up	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C330026N13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021227]
Kank1	0,040414754	3,0917344	down	KN motif and ankyrin repeat domains 1 (Kank1), mRNA [NM_181404]
Immp1l	0,021387452	3,0925953	up	IMP1 inner mitochondrial membrane peptidase-like (S. cerevisiae) (Immp1l), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_028260]
Vmn1r83	0,02630407	3,0934982	up	vomeroneasal 1 receptor 83 (Vmn1r83), mRNA [NM_134209]
Arl11	0,035886884	3,094209	up	ADP-ribosylation factor-like 11 (Arl11), mRNA [NM_177337]
	0,02450807	3,095611	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330037B11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052354]
H2-T24	0,026008718	3,098449	up	histocompatibility 2, T region locus 24 (H2-T24), mRNA [NM_008207]
Otc	0,022635022	3,0990367	up	ornithine transcarbamylase (Otc), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_008769]
	0,02663208	3,099732	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730081D18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080540]
	0,008808082	3,0997756	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230350M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK140220]
Fam126b	0,01623309	3,100533	down	family with sequence similarity 126, member B (Fam126b), mRNA [NM_172513]
	0,033593364	3,1021466	up	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830046E06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080659]
Sema3a	0,030918831	3,1026027	up	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A (Sema3a), mRNA [NM_009152]
Aifm1	0,049484145	3,10277	down	apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 1 (Aifm1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_012019]
2510017J16Rik	0,0423131	3,102982	down	13 days embryo liver cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2510017F07 product:RIKEN cDNA 2510017J16 gene, full insert sequence. [AK010976]
F10	0,032887403	3,1042678	up	coagulation factor X (F10), transcript variant 2, mRNA [NM_007972]
Pofut2	0,02467988	3,1103446	up	protein O-fucosyltransferase 2 (Pofut2), mRNA [NM_030262]
	0,03119317	3,1108918	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230358H22 product:serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 2, full insert sequence. [AK046232]
	0,02643803	3,115554	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530039L02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079984]
Krtap31-1	0,029657757	3,1156096	up	keratin associated protein 31-1 (Krtap31-1), mRNA [NM_027568]
Dld	0,023205498	3,1162431	down	dihydrolipoamide dehydrogenase (Dld), mRNA [NM_007861]
Igfbp3	0,002539625	3,1173832	down	insulin-like growth factor binding protein 3 (Igfbp3), mRNA

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[NM_008343]
Fgfr3	0,018611984	3,1180537	down	fibroblast growth factor receptor 3 (Fgfr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008010]
Tcte3	0,01795576	3,1236722	up	t complex testis-specific protein (Tctex2) mRNA, t haplotype, complete cds. [U21674]
3100003M19Rik	0,049223077	3,1251738	down	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3100003M19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK013928]
Hgf	0,033911765	3,1338925	up	hepatocyte growth factor (Hgf), mRNA [NM_010427]
Kat2b	0,00417983	3,1362934	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430068B20 product:p300/CBP-associated factor, full insert sequence. [AK079789]
Tmem132c	0,043973044	3,136863	up	transmembrane protein 132C (Tmem132c), mRNA [NM_175432]
Ap2a2	0,04841833	3,1376805	down	adaptor protein complex AP-2, alpha 2 subunit (Ap2a2), mRNA [NM_007459]
4930572J10Rik	0,016010704	3,13888	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930572J10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016280]
Erap1	0,009910198	3,140153	up	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C330004L04 product:type 1 tumor necrosis factor receptor shedding aminopeptidase regulator, full insert sequence. [AK163954]
Prl7c1	0,016692158	3,1402888	up	prolactin family 7, subfamily c, member 1 (Prl7c1), mRNA [NM_026206]
Pln	0,039771006	3,1410525	up	phospholamban (Pln), transcript variant 2, mRNA [NM_023129]
Npr1	0,04861691	3,1422489	down	natriuretic peptide receptor 1 (Npr1), mRNA [NM_008727]
Mdfic	0,010615094	3,1439834	up	MyoD family inhibitor domain containing (Mdfic), mRNA [NM_175088]
Edil3	0,03331602	3,1442845	up	EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3 (Edil3), transcript variant 2, mRNA [NM_010103]
Prpf38b	0,039707378	3,1449776	down	PRP38 pre-mRNA processing factor 38 (yeast) domain containing B (Prpf38b), mRNA [NM_025845]
Tm4sf1	0,00772732	3,1460822	up	transmembrane 4 superfamily member 1 (Tm4sf1), mRNA [NM_008536]
2200002J24Rik	0,047103606	3,1466215	up	RIKEN cDNA 2200002J24 gene (2200002J24Rik), mRNA [NM_026961]
Zfp87	0,02748137	3,1497116	up	adult male stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2210039O17 product:weakly similar to KRUEPPEL-TYPE ZINC FINGER PROTEIN (FRAGMENT) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK019056]
Serpinb3a	0,02033466	3,1511528	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 3A (Serpinb3a), mRNA [NM_009126]
Vstm2b	0,03110159	3,1515841	down	V-set and transmembrane domain containing 2B (Vstm2b), mRNA [NM_021387]
Prelid2	0,015048952	3,1527505	up	PRELI domain containing 2 (Prelid2), mRNA [NM_029942]
Gm5176	0,007017667	3,153445	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230090B19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048998]
Elk4	0,036540564	3,154022	up	ELK4, member of ETS oncogene family (Elk4), mRNA [NM_007923]
Epha3	0,01075912	3,1545532	up	Eph receptor A3 (Epha3), mRNA [NM_010140]
Mageb16	0,036627177	3,1560864	down	melanoma antigen family B, 16 (Mageb16), transcript variant 1, mRNA [NM_028025]
Gpr155	0,038383026	3,1578033	up	"G protein-coupled receptor 155 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915776] [ENSMUST00000134595]"
Mrvi1	0,03462689	3,158989	up	MRV integration site 1 (Mrvi1), transcript variant 2, mRNA [NM_194464]
Ryr2	0,032999225	3,1599905	up	"ryanodine receptor 2, cardiac [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99685] [ENSMUST00000170156]"
Tnfsf11	0,045122992	3,1630788	up	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11 (Tnfsf11), mRNA [NM_011613]
	0,015652569	3,1637907	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933436E20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017078]
Clec2h	0,014829072	3,1642256	up	C-type lectin domain family 2, member h (Clec2h), mRNA [NM_053165]
Has3	0,040667705	3,1664462	up	hyaluronan synthase 3 (Has3), mRNA [NM_008217]
Il1rapl2	0,00242709	3,169979	up	interleukin 1 receptor accessory protein-like 2 (Il1rapl2), mRNA [NM_030688]
Gm14435	0,027708137	3,1710374	up	predicted gene 14435 (Gm14435), mRNA [NM_001199307]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Smoc1	0,034786593	3,1711478	down	SPARC related modular calcium binding 1 (Smoc1), transcript variant 2, mRNA [NM_022316]
	0,047129583	3,1733747	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030451M19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK033168]
Lipe	0,036412887	3,1748734	down	lipase, hormone sensitive (Lipe), transcript variant 1, mRNA [NM_010719]
	0,007689836	3,1749158	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130071C16 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK038006]
	0,021581016	3,1791728	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130018N09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037434]
Hgf	0,018025775	3,1795206	up	hepatocyte growth factor (Hgf), mRNA [NM_010427]
Dgki	0,025269514	3,1830802	up	"diacylglycerol kinase, iota [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443430] [ENSMUST00000143046]"
	0,01700662	3,1897671	down	BX515989 Knowles [BX515989]
	0,015921768	3,192315	down	Q49A15_HUMAN (Q49A15) DHX15 protein, partial (9%) [TC1650146]
Olfr835	0,033231296	3,1956632	up	olfactory receptor 835 (Olfr835), mRNA [NM_001012266]
Itgb3bp	0,03504462	3,19582	up	integrin beta 3 binding protein (beta3-endonexin) (Itgb3bp), mRNA [NM_026348]
Zpbp	0,049355146	3,1967862	up	zona pellucida binding protein (Zpbp), transcript variant 1, mRNA [NM_015785]
Sipa11i	0,039718606	3,1987402	down	signal-induced proliferation-associated 1 like 1 (Sipa11i), transcript variant 2, mRNA [NM_001167983]
Serpina9	0,045967475	3,2018404	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 9 (Serpina9), mRNA [NM_027997]
LOC100504072	0,006226641	3,205604	down	PREDICTED: hypothetical LOC100504072 (LOC100504072), partial miscRNA [XR_104614]
Sacs	0,025183387	3,206723	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130115J16 product:hypothetical ATPase domain of HSP90 chaperone/DNA topoisomerase II/histidine kinase structure containing protein, full insert sequence. [AK053626]
Gp1ba	0,009654432	3,2160761	up	glycoprotein 1b, alpha polypeptide (Gp1ba), mRNA [NM_010326]
Serpinb12	0,042658135	3,2164142	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 12 (Serpinb12), transcript variant 1, mRNA [NM_027971]
Xaf1	0,032903258	3,2176008	up	XIAP associated factor 1 (Xaf1), mRNA [NM_001037713]
Zbtb12	0,025816143	3,2177474	down	zinc finger and BTB domain containing 12 (Zbtb12), mRNA [NM_198886]
Sh2d1b1	0,045662668	3,2178078	up	SH2 domain protein 1B1 (Sh2d1b1), mRNA [NM_012009]
Thoc2	0,003923453	3,2272139	down	"THO complex 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442413] [ENSMUST00000151454]"
Hcst	0,015784856	3,2273784	up	hematopoietic cell signal transducer (Hcst), mRNA [NM_011827]
Eif2ak3	0,031145774	3,2274518	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630030N06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041698]
Soat2	0,011954957	3,2315235	up	sterol O-acyltransferase 2 (Soat2), mRNA [NM_146064]
Tcte3	0,02082107	3,231953	up	t-complex-associated testis expressed 3 (Tcte3), transcript variant 2, mRNA [NM_198104]
Mrgpra3	0,008592215	3,232713	up	MAS-related GPR, member A3 (Mrgpra3), mRNA [NM_153067]
Gabarap	0,031455725	3,2329428	up	gamma-aminobutyric acid receptor associated protein (Gabarap), mRNA [NM_019749]
Ms4a6d	0,029265065	3,2331452	up	mRNA for MS4A11, complete cds. [AB026047]
Tchh	0,019889921	3,2354143	down	trichohyalin (Tchh), mRNA [NM_001163098]
Ggh	0,04708383	3,2375996	up	gamma-glutamyl hydrolase (Ggh), mRNA [NM_010281]
	0,0029249	3,2391331	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630080K09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042306]
	0,011235324	3,2391987	up	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530085M13 product:programmed cell death 1 ligand 1, full insert sequence. [AK035678]
Ywhaq	0,0359741	3,2402558	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130046D12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037746]
Aqp4	0,011385349	3,2404342	down	aquaporin 4 (Aqp4), mRNA [NM_009700]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Bud31	0,046378992	3,241406	up	cDNA clone IMAGE:3594956, containing frame-shift errors. [BC006861]
4930558J22Rik	0,02775715	3,2431989	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933413O14 product:histone 1, H4b, full insert sequence. [AK133404]
LOC433503	0,019245012	3,246278	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930413J11 product:mitochondria located 1 homolog (human), full insert sequence. [AK076684]
Nebi	0,007117474	3,2476907	down	"nebulette [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921353] [ENSMUST00000130725]"
Slc7a10	0,009344036	3,248905	down	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 10 (Slc7a10), mRNA [NM_017394]
Trim54	0,014050373	3,250866	down	tripartite motif-containing 54 (Trim54), mRNA [NM_021447]
2010320H13Rik	0,042886544	3,251477	down	adult male small intestine cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2010320H13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK008591]
D630013G24Rik	0,02088791	3,2523103	up	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630013G24 product:hypothetical Src homology 3 (SH3) domain profile/Repeat in HS1/Cortactin/Src homology 3 (SH3) domain containing protein, full insert sequence. [AK052650]
	0,025165997	3,2596939	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830011C06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK156187]
1700001K23Rik	0,017329562	3,2611	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700001K23 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK005607]
Tcf3	0,011104054	3,2611759	down	transcription factor 3 (Tcf3), transcript variant 8, mRNA [NM_011548]
Ank2	0,017406847	3,262424	up	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630044E16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036179]
	0,030774321	3,262538	up	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030019N20 product:weakly similar to 8030498B09RIK PROTEIN [Mus musculus], full insert sequence. [AK050786]
Myom1	0,025433123	3,2634237	down	myomesin 1 (Myom1), transcript variant 1, mRNA [NM_010867]
Hoxb3	0,011364485	3,2672594	down	homeobox B3 (Hoxb3), transcript variant 1, mRNA [NM_001079869]
9930013L23Rik	0,04091307	3,2677567	up	RIKEN cDNA 9930013L23 gene (9930013L23Rik), mRNA [NM_030728]
4932429P19Rik	0,04527562	3,271388	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4932429P19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016536]
Slc22a3	0,018609688	3,2746644	down	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3 (Slc22a3), mRNA [NM_011395]
Olf1355	0,046001047	3,2751906	down	olfactory receptor 1355 (Olf1355), mRNA [NM_207571]
Ms4a14	0,042764276	3,275536	up	"membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 14 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2686122] [ENSMUST00000067600]"
Ros1	0,02413097	3,2767127	up	proto-oncogene protein c-ros (c-ros) mRNA, complete cds. [U15443]
Shisa3	0,001538762	3,2772272	down	"shisa homolog 3 (Xenopus laevis) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3041225] [ENSMUST00000087241]"
Arid4b	0,02271762	3,277841	down	4 days neonate male adipose cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B430303F05 product:similar to DJ835G14.1 (RETINOBLASTOMA-BINDING PROTEIN 1) (FRAGMENT) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK080967]
2010106G01Rik	0,032517124	3,2781553	up	RIKEN cDNA 2010106G01 gene (2010106G01Rik), mRNA [NM_023220]
	0,042459134	3,2835443	up	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430037107 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089047]
1700008O03Rik	0,009240978	3,2839234	down	"RIKEN cDNA 1700008O03 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916599] [ENSMUST00000134535]"
Amy2a5	0,03260193	3,284151	down	amylase 2a5 (Amy2a5), mRNA [NM_001042711]
Creg1	0,016771732	3,2869792	up	cellular repressor of E1A-stimulated genes 1 (Creg1), mRNA [NM_011804]
Ryr1	0,045792088	3,2877512	down	ryanodine receptor 1, skeletal muscle (Ryr1), mRNA [NM_009109]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Gart	0,021475183	3,2930017	up	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732477O05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028982]
LOC100504641	0,006101754	3,295329	up	PREDICTED: hypothetical LOC100504641 (LOC100504641), partial miscRNA [XR_105040]
Lima1	0,005640615	3,3075883	down	"LIM domain and actin binding 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920992] [ENSMUST00000171450]"
Xiap	0,009985536	3,3088574	up	X-linked inhibitor of apoptosis (Xiap), mRNA [NM_009688]
Afg3l1	0,046072073	3,309967	down	"AFG3(ATPase family gene 3)-like 1 (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1928277] [ENSMUST00000133606]"
Pcsk1n	0,040523935	3,3143625	down	proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 inhibitor (Pcsk1n), mRNA [NM_013892]
Npy	0,038878083	3,3173897	up	neuropeptide Y (Npy), mRNA [NM_023456]
Apcdd1	0,037786976	3,319477	down	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1 (Apcdd1), mRNA [NM_133237]
Sema3c	0,031158634	3,3220017	down	"sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107557] [ENSMUST00000170348]"
Mex3c	0,017863134	3,32309	down	mex3 homolog C (C. elegans) (Mex3c), mRNA [NM_001039214]
Mylk2	0,023439988	3,325343	down	myosin, light polypeptide kinase 2, skeletal muscle (Mylk2), mRNA [NM_001081044]
A630033H20Rik	0,014750101	3,3271618	up	RIKEN cDNA A630033H20 gene (A630033H20Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_175442]
Aig1	0,002303338	3,3305473	up	androgen-induced 1 (Aig1), mRNA [NM_025446]
	0,015246968	3,3315957	up	"predicted gene 11033 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3779256] [ENSMUST00000127757]"
Mpeg1	0,043421857	3,3351593	up	macrophage expressed gene 1 (Mpeg1), mRNA [NM_010821]
Ng23	0,041388307	3,339185	up	Ng23 protein (Ng23), transcript variant 1, mRNA [NM_023893]
H60a	0,015602718	3,3397934	up	histocompatibility 60a (H60a), mRNA [NM_010400]
	0,005543532	3,3416355	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530035J10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035413]
	0,008156967	3,3436735	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130050D22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051462]
Sdc3	0,027012244	3,3456583	down	syndecan-3 mRNA, complete cds. [U52826]
7530428D23Rik	0,003540578	3,353067	up	adult male eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7530428D23 product:weakly similar to EPHRIN TYPE-A RECEPTOR 5 PRECURSOR (EC 2.7.1.112) (TYROSINE-PROTEIN KINASE RECEPTOR EHK-1) (EPH HOMOLOG KINASE-1) (BRAIN-SPECIFIC KINASE) (CEK-7) [Mus musculus], full insert sequence. [AK033061]
Oca2	0,032165367	3,3530712	up	oculocutaneous albinism II (Oca2), mRNA [NM_021879]
Ndufs5	0,004938165	3,354129	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130032A08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037635]
Mbd3l2	0,03245587	3,3546755	up	methyl-CpG binding domain protein 3-like 2 (Mbd3l2), mRNA [NM_144934]
Sox6	0,023252653	3,3551092	down	SRY-box containing gene 6 (Sox6), transcript variant 1, mRNA [NM_011445]
Gm14435	0,023857394	3,3564909	up	predicted gene 14435 (Gm14435), mRNA [NM_001199307]
Tanc1	0,028702466	3,3598568	down	"tetratricopeptide repeat, ankyrin repeat and coiled-coil containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914110] [ENSMUST00000056900]"
Taf15	0,029013013	3,3613396	down	TAF15 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor (Taf15), mRNA [NM_027427]
	0,008396123	3,3613555	down	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630019B22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085383]
4930500G05Rik	0,019979917	3,3628836	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930500G05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015661]
	0,011986738	3,3637245	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030026B04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050851]
Glb1l2	0,024076596	3,365971	down	galactosidase, beta 1-like 2 (Glb1l2), mRNA [NM_153803]
	0,006162413	3,3667867	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730420P06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK077492]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

	0,026924273	3,3695292	up	"BUD31 homolog (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2141291] [ENSMUST00000161974]"
	0,034745343	3,37312	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230009E21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084210]
Cd8a	0,025739402	3,3734546	up	CD8 antigen, alpha chain (Cd8a), transcript variant 1, mRNA [NM_001081110]
Nfe2l2	0,00878014	3,3740664	up	"nuclear factor, erythroid derived 2, like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:108420] [ENSMUST00000152371]"
	0,012514707	3,3750134	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630068P20 product:peptidyl arginine deiminase, type II, full insert sequence. [AK042199]
9330168O09Rik	0,007794554	3,3769271	up	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330168O09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034249]
	0,034594204	3,3783011	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030490E18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK077974]
	0,038171113	3,3789842	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130048C12 product:similar to L1 RETROTRANSPOSON, TF SUBFAMILY L1MD-TF18, PARTIAL SEQUENCE [domesticus], full insert sequence. [AK048308]
Dusp11	0,024596846	3,3831038	up	dual specificity phosphatase 11 (RNA/RNP complex 1-interacting) (Dusp11), mRNA [NM_028099]
1810019N24Rik	0,043600414	3,3864832	up	vq55d11.r1 Barstead mouse proximal colon MPLRB6 cDNA clone IMAGE:1106229 5'. [AA674562]
	0,046902973	3,3915296	up	DFR10_MOUSE (Q64263) Defensin-related cryptdin, related sequence 10 precursor (Cryptdin-related protein 4C-4) (CRS4C), complete [TC1593310]
1700029E06Rik	0,03766364	3,3997746	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 1700029E06 gene (1700029E06Rik), partial miscRNA [XR_104936]
Lim2	0,017445598	3,4000554	up	lens intrinsic membrane protein 2 (Lim2), mRNA [NM_177693]
	0,045493226	3,4024203	up	"RIKEN cDNA 1700054M17 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920608] [ENSMUST00000125654]"
	0,00565489	3,4032905	down	11 days pregnant adult female ovary and uterus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5031405O07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030286]
	0,009215508	3,4047256	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030012B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021069]
Acs16	0,044270117	3,4064107	down	"acyl-CoA synthetase long-chain family member 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:894291] [ENSMUST00000093106]"
Cgref1	0,02015724	3,4069135	up	cell growth regulator with EF hand domain 1 (Cgref1), transcript variant 1, mRNA [NM_026770]
Trappc2l	0,03832386	3,4089494	up	trafficking protein particle complex 2-like (Trappc2l), mRNA [NM_021502]
Cyba	0,048023097	3,4135725	up	cytochrome b-245, alpha polypeptide (Cyba), mRNA [NM_007806]
	0,028272893	3,4206612	up	"RIKEN cDNA 4932431P20 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2149781] [ENSMUST00000098602]"
Gm4890	0,033990633	3,4216774	up	PREDICTED: predicted gene 4890 (Gm4890), partial miscRNA [XR_106171]
Tacc2	0,014987044	3,4227796	down	transforming, acidic coiled-coil containing protein 2 (Tacc2), transcript variant 3, mRNA [NM_001004468]
	0,00553172	3,424409	down	"RIKEN cDNA 1700095A21 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914774] [ENSMUST00000145269]"
Lbh	0,013688726	3,4291534	down	limb-bud and heart (Lbh), mRNA [NM_029999]
Abpb	0,03315964	3,4345655	up	androgen binding protein beta (Abpb), mRNA [NM_001100464]
9930013L23Rik	0,03177987	3,4377756	up	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330404C01 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK018112]
Arg2	0,005661836	3,4386988	up	arginase type II (Arg2), mRNA [NM_009705]
	0,040961098	3,4389846	up	"RIKEN cDNA 5530401A14 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918638] [ENSMUST00000126433]"
Galnt3	0,023719143	3,444342	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030036B02 product:UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 3, full insert sequence.

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[AK087219]
	0,0208902	3,4453583	up	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330030J10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084691]
	0,03966925	3,447413	down	Q8C9D3_MOUSE (Q8C9D3) 3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630086M08 product:RA8 homolog, partial (17%) [TC1724170]
Rspo2	0,04974989	3,4483116	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430027K22 product:weakly similar to THROMBOSPONDIN [Homo sapiens], full insert sequence. [AK052457]
1700061G19Rik	0,020957626	3,45175	up	"RIKEN cDNA 1700061G19 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1925875] [ENSMUST00000025048]"
Cd300a	0,029695695	3,4521813	up	CD300A antigen (Cd300a), mRNA [NM_170758]
A930025A13Rik	0,021933772	3,4550896	up	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930009M05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK044372]
Necab1	0,016183678	3,4552794	up	"N-terminal EF-hand calcium binding protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916602] [ENSMUST00000141105]"
Klrc1	0,024995835	3,460153	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430076O03 product:killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 1, full insert sequence. [AK138801]
	0,03996955	3,4610083	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530088F07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041181]
Alox12	0,026360333	3,464513	down	arachidonate 12-lipoxygenase (Alox12), mRNA [NM_007440]
Cep170	0,011156698	3,4694784	up	"centrosomal protein 170 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918348] [ENSMUST00000070119]"
Acsm2	0,005310332	3,4696455	up	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 2 (Acsm2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 3, mRNA [NM_146197]
	0,015861532	3,469822	down	uj39b12.y1 Sugano mouse kidney mklia cDNA clone IMAGE:1922303 5'. [AI528035]
BC049762	0,039696153	3,4759877	up	cDNA sequence BC049762 (BC049762), mRNA [NM_177567]
Tnfsf11	0,020380322	3,4819696	up	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11 (Tnfsf11), mRNA [NM_011613]
Snai1	0,041656	3,4864085	up	snail homolog 1 (Drosophila) (Snai1), mRNA [NM_011427]
Crisp3	0,016342215	3,4867084	up	cysteine-rich secretory protein 3 (Crisp3), mRNA [NM_009639]
AW112010	0,04076822	3,4874198	up	expressed sequence AW112010 (AW112010), mRNA [NM_001177351]
Ankrd5	0,0135609	3,4913871	up	ankyrin repeat domain 5 (Ankrd5), mRNA [NM_175667]
Fcrl6	0,012649816	3,4935691	up	Fc receptor-like 6 (Fcrl6), mRNA [NM_001164725]
Ythdf2	0,026352447	3,5004127	up	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030062E16 product:inferred: Unknown (protein for MGC:11691) [Mus musculus], full insert sequence. [AK083662]
Wbscr17	0,028137611	3,5072339	up	Williams-Beuren syndrome chromosome region 17 homolog (human) (Wbscr17), mRNA [NM_145218]
Klk1b11	0,019244658	3,5078735	up	kallikrein 1-related peptidase b11 (Klk1b11), mRNA [NM_010640]
Cspp1	0,006694334	3,5108283	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030498P10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK134458]
C1qtnf6	0,031334586	3,5109305	up	C1q and tumor necrosis factor related protein 6 (C1qtnf6), transcript variant 1, mRNA [NM_028331]
Epas1	0,024635335	3,515423	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030034H04 product:endothelial PAS domain protein 1, full insert sequence. [AK087208]
4930592I03Rik	0,031219654	3,5167928	up	RIKEN cDNA 4930592I03 gene (4930592I03Rik), non-coding RNA [NR_033307]
Slc9a8	0,037053965	3,5198073	up	"solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 8 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924281] [ENSMUST00000135353]"
9930021D14Rik	0,030382019	3,520125	up	RIKEN cDNA 9930021D14 gene (9930021D14Rik), mRNA [NM_175682]
Commd6	0,005337249	3,5205626	up	"COMM domain containing 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1913450] [ENSMUST00000131022]"

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Bud31	0,020286629	3,529792	up	BUD31 homolog (yeast) (Bud31), mRNA [NM_001008705]
Olf1472	0,025655707	3,530501	up	olfactory receptor 1472 (Olf1472), mRNA [NM_146690]
Ccdc47	0,015079744	3,5357318	down	coiled-coil domain containing 47 (Ccdc47), mRNA [NM_026009]
Fpgt	0,047892056	3,5427456	up	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830472G17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030969]
1810035L17Rik	0,023078928	3,5475874	up	RIKEN cDNA 1810035L17 gene (1810035L17Rik), mRNA [NM_026958]
	0,006866641	3,5519798	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930066F21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047455]
Ms4a4b	0,037712287	3,5558553	up	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4B (Ms4a4b), mRNA [NM_021718]
Hoxc4	0,04859456	3,560779	up	M.musculus Hox-3.5 mRNA. [X69019]
9130414P19Rik	0,045579195	3,5611405	up	adult male cecum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9130414P19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018677]
Sel1i3	0,030663233	3,5621588	up	6 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A030011D21 product:weakly similar to KIAA0746 PROTEIN (FRAGMENT) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK037220]
Abca17	0,01997093	3,5627007	up	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 17 (Abca17), mRNA [NM_001031621]
	0,004746981	3,5651007	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130074D08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038051]
8030498J20Rik	0,043098934	3,5815012	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030498J20 product:retinol dehydrogenase 1 (11-cis), full insert sequence. [AK033346]
Olf490	0,009583913	3,5868895	down	olfactory receptor 490 (Olf490), mRNA [NM_146498]
	0,010871296	3,5882308	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730028117 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042833]
	0,040634617	3,5931287	up	"predicted gene 15829 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3801893] [ENSMUST00000145415]"
Olf31	0,049275964	3,595324	up	olfactory receptor 31 (Olf31), mRNA [NM_147027]
Clk4	0,02097329	3,595686	down	CDC like kinase 4 (Clk4), mRNA [NM_007714]
Foxo6	0,021832397	3,5960631	down	forkhead box O6 (Foxo6), mRNA [NM_194060]
4930518J20Rik	0,015615246	3,5969403	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700003C12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK005624]
Cbfb	0,007609196	3,5969427	down	core binding factor beta (Cbfb), transcript variant 1, mRNA [NM_022309]
Ambp	0,03610125	3,602276	up	alpha 1 microglobulin/bikunin (Ambp), mRNA [NM_007443]
	0,006070675	3,603259	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030060M01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051046]
Samd12	0,038844097	3,6035948	up	sterile alpha motif domain containing 12 (Samd12), mRNA [NM_177225]
Olf697	0,037208162	3,6049929	down	olfactory receptor 697 (Olf697), mRNA [NM_146599]
Mmp16	0,024376146	3,6077888	up	matrix metalloproteinase 16 (Mmp16), mRNA [NM_019724]
4933432K03Rik	0,049126286	3,6080554	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 4933432K03 gene (4933432K03Rik), partial miscRNA [XR_105155]
	0,044598885	3,6131647	up	clone L2NL-PJ7 immunoglobulin heavy chain variable region mRNA, partial cds. [AY182587]
5730419F03Rik	0,023431346	3,6357286	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730419F03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017575]
Gpx7	0,012759981	3,6383488	up	glutathione peroxidase 7 (Gpx7), mRNA [NM_024198]
Ptbp2	0,026400518	3,6433358	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930402N24 product:polypyrimidine tract binding protein 2, full insert sequence. [AK015056]
Txndc8	0,047185645	3,646431	up	thioredoxin domain containing 8 (Txndc8), mRNA [NM_026132]
Ppp2r2b	0,03496793	3,648775	down	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), beta isoform (Ppp2r2b), transcript variant 2, mRNA [NM_028392]
Kl	0,026311314	3,6568851	down	mRNA for secreted isoform of Klotho protein, complete cds. [AB010088]
Fam46d	0,024993297	3,665711	up	family with sequence similarity 46, member D (Fam46d), mRNA [NM_001163104]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Ng23	0,043147195	3,6734474	up	Ng23 protein (Ng23), transcript variant 1, mRNA [NM_023893]
	0,003313998	3,6738586	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030059C05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083646]
Timm8b	0,032807697	3,6784213	up	translocase of inner mitochondrial membrane 8 homolog b (yeast) (Timm8b), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_013897]
AF251705	0,028615972	3,6787758	up	cDNA sequence AF251705 (AF251705), mRNA [NM_134158]
Olfir855	0,026320966	3,6796346	up	olfactory receptor 855 (Olfir855), mRNA [NM_146524]
	0,021561887	3,6806328	down	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630028D01 product:hypothetical Tyrosine-rich region profile containing protein, full insert sequence. [AK036030]
Dnajc10	0,035124466	3,684296	up	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 10 (Dnajc10), mRNA [NM_024181]
Alox15	0,028491415	3,6849527	down	arachidonate 15-lipoxygenase (Alox15), mRNA [NM_009660]
Uevld	0,026889173	3,6866028	up	"UEV and lactate/malate dehydrogenase domains [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1860490] [ENSMUST00000125026]"
Dcx	0,003155629	3,6897278	up	doublecortin (Dcx), transcript variant 4, mRNA [NM_010025]
Cgn	0,033359375	3,700283	down	cingulin (Cgn), mRNA [NM_001037711]
Csf3	0,026957657	3,7072	up	colony stimulating factor 3 (granulocyte) (Csf3), mRNA [NM_009971]
Dab1	0,033369835	3,7075906	down	disabled homolog 1 (Drosophila) (Dab1), transcript variant 2, mRNA [NM_177259]
	0,003640139	3,7147028	down	0 day neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4631429I09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028486]
Hnrnpul1	0,010947693	3,7156286	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130064D02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037920]
Cnot3	0,02533776	3,7199383	up	CCR4-NOT transcription complex, subunit 3 (Cnot3), mRNA [NM_146176]
lah1	0,024598908	3,7241025	up	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833421E05 product:weakly similar to SIMILARITY TO ISOAMYL ACETATE-HYDROLYZING ESTERASE [Arabidopsis thaliana], full insert sequence. [AK014743]
F830002L21Rik	0,023420354	3,7287555	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830002L21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089577]
	0,015905367	3,732068	down	UI-M-BH3-avp-g-11-0-UI.r1 NIH_BMAP_M_S4 cDNA clone UI-M-BH3-avp-g-11-0-UI 5'. [BF470880]
Hnrnpa1	0,017951604	3,7342296	down	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (Hnrnpa1), transcript variant 2, mRNA [NM_001039129]
Ciapi1	0,024599439	3,7389898	up	cytokine induced apoptosis inhibitor 1 (Ciapi1), mRNA [NM_134141]
4930578I07Rik	0,029229384	3,7432542	up	"RIKEN cDNA 4930578I07 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923142] [ENSMUST00000052898]"
1700045I11Rik	0,03245942	3,7602983	down	"predicted gene 9969 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3710519] [ENSMUST00000068970]"
Glycam1	0,031318262	3,7655973	up	glycosylation dependent cell adhesion molecule 1 (Glycam1), mRNA [NM_008134]
	0,03511898	3,7692647	down	Q8R4C3_CRIGR (Q8R4C3) Csr1, partial (40%) [TC1654467]
Fkbp5	0,002991459	3,7695258	down	FK506 binding protein 5 (Fkbp5), mRNA [NM_010220]
Lilrb4	0,019757431	3,7729726	up	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B, member 4 (Lilrb4), mRNA [NM_013532]
Hells	0,00200803	3,7835782	down	"helicase, lymphoid specific [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:106209] [ENSMUST00000025965]"
Inmt	0,027654165	3,7906182	down	indolethylamine N-methyltransferase (Inmt), mRNA [NM_009349]
Cdhr3	0,001754454	3,7953832	up	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110049B09 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK004207]
Lpar4	0,028394293	3,8035352	down	lysophosphatidic acid receptor 4 (Lpar4), mRNA [NM_175271]
	0,025977664	3,8085616	up	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				library, clone:E030001G05 product:weakly similar to SUPERNATANT PROTEIN FACTOR [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK053107]
5830411K02Rik	0,005601718	3,8095431	up	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830411K02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK017920]
Mak	0,01546632	3,8095508	up	male germ cell-associated kinase (Mak), transcript variant 1, mRNA [NM_001145803]
Dst	0,03915071	3,8139462	down	dystonin (Dst), transcript variant b, mRNA [NM_134448]
Zhx2	0,03577769	3,8185508	down	zinc fingers and homeoboxes 2 (Zhx2), mRNA [NM_199449]
	0,043209	3,8198156	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230076N13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079562]
2900006A17Rik	0,02126842	3,8235223	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900006A17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013487]
Olah	0,014898882	3,8237348	up	oleoyl-ACP hydrolase (Olah), mRNA [NM_145921]
	0,042434487	3,8304074	up	RCB-0464 Meth-A cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:G430003N16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089924]
Ifng	0,04407064	3,8366613	up	interferon gamma (Ifng), mRNA [NM_008337]
Gphb5	0,023064984	3,8415596	up	glycoprotein hormone beta 5 (Gphb5), mRNA [NM_175644]
1300002K09Rik	0,029803677	3,8454905	up	RIKEN cDNA 1300002K09 gene (1300002K09Rik), mRNA [NM_028788]
	0,036695853	3,8522756	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130018C07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047874]
Vmn1r228	0,037661407	3,8525107	up	vomeroneasal 1 receptor 228 (Vmn1r228), mRNA [NM_134192]
	0,026192704	3,852769	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030447G09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK077928]
4930547C10Rik	0,045662757	3,8549309	up	RIKEN cDNA 4930547C10 gene (4930547C10Rik), mRNA [NM_026652]
Tacc2	0,044713214	3,8631003	down	transforming, acidic coiled-coil containing protein 2 (Tacc2), transcript variant 3, mRNA [NM_001004468]
Prokr2	0,03739479	3,877449	up	prokineticin receptor 2 (Prokr2), mRNA [NM_144944]
	0,030319335	3,8783638	down	15 days embryo embryonic body between diaphragm and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8130401C15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078794]
Herc1	0,03324272	3,8928635	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430050I15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK085186]
Ctnn	0,002147406	3,8952465	down	cortactin (Ctnn), mRNA [NM_007803]
Vit	0,002563685	3,9030776	down	vitrin (Vit), transcript variant 1, mRNA [NM_028813]
Olf1r1226	0,04863568	3,9062479	up	olfactory receptor 1226 (Olf1r1226), mRNA [NM_146967]
Zic3	0,023037044	3,9104462	up	zinc finger protein of the cerebellum 3 (Zic3), mRNA [NM_009575]
Eml5	0,03766925	3,9134948	down	echinoderm microtubule associated protein like 5, mRNA (cDNA clone IMAGE:5368750), with apparent retained intron. [BC030361]
	0,022021854	3,9139454	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530092K21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080254]
Ott	0,009426352	3,914652	up	ovary testis transcribed (Ott), mRNA [NM_011022]
Chodl	0,041743215	3,9153519	up	chondrolectin (Chodl), mRNA [NM_139134]
Smg6	0,020218674	3,9249382	down	"Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2144117] [ENSMUST00000135522]"
BC028528	0,02327187	3,9249742	up	"cDNA sequence BC028528 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2385885] [ENSMUST00000036360]"
Phf14	0,01187451	3,929088	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730446A07 product:inferred: KIAA0783 protein (Homo sapiens), full insert sequence. [AK077554]
Pilra	0,016172674	3,932302	up	paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha (Pilra), mRNA [NM_153510]
Setd7	0,023571143	3,9356544	up	SET domain containing (lysine methyltransferase) 7 (Setd7), mRNA [NM_080793]
Churc1	0,014392709	3,9378214	up	churchill domain containing 1 (Churc1), mRNA

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				[NM_206534]
4933414I06Rik	0,03237101	3,9426165	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933414I06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016812]
	0,02684745	3,9473681	up	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030010A21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047679]
	0,04530437	3,9522831	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430081G02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035063]
Mlana	0,038790982	3,95522	up	"melan-A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:108454] [ENSMUST00000025719]"
1700019N12Rik	0,035525963	3,9653232	up	RIKEN cDNA 1700019N12 gene (1700019N12Rik), mRNA [NM_001039494]
	0,030051252	3,9679158	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630050F23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041981]
Gm6260	0,001685252	3,9745321	up	predicted gene 6260 (Gm6260), non-coding RNA [NR_040405]
Ssxb1	0,005159464	3,9751248	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 1 (Ssxb1), mRNA [NM_026492]
Ntng1	0,006014287	3,9782803	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130203P04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK053689]
Strbp	0,036308657	3,989024	down	spermatid perinuclear RNA binding protein (Strbp), mRNA [NM_009261]
Clcn3	0,029432345	3,991329	up	"chloride channel 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:103555] [ENSMUST00000145493]"
Olf44	0,011380835	3,9935532	up	olfactory receptor 44 (Olf44), mRNA [NM_146830]
Col6a3	0,026484026	3,9976516	up	"collagen, type VI, alpha 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88461] [ENSMUST00000066153]"
Ikzf2	0,048436973	4,0009995	down	IKAROS family zinc finger 2 (Ikzf2), mRNA [NM_011770]
Nepn	0,046955522	4,0023084	down	nephrocan (Nepn), mRNA [NM_025684]
4931432P07Rik	0,024939239	4,00362	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4931432P07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK029900]
Creg1	0,004494505	4,0071893	up	cellular repressor of E1A-stimulated genes 1 (Creg1), mRNA [NM_011804]
Mtss1	0,036969483	4,0122175	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830444I24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK134122]
A930025H08Rik	0,01432028	4,018361	up	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930025H08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020889]
Olf922	0,034689102	4,042555	up	olfactory receptor 922 (Olf922), mRNA [NM_146781]
	0,044457007	4,044715	up	"predicted gene 9828 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642913] [ENSMUST00000062252]"
Tsga13	0,035759225	4,050644	up	testis specific gene A13 (Tsga13), mRNA [NM_054073]
Col3a1	0,033066303	4,056088	up	collagen, type III, alpha 1 (Col3a1), mRNA [NM_009930]
Npr3	0,04046994	4,066272	down	natriuretic peptide receptor 3 (Npr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008728]
Klra3	0,015100663	4,07149	up	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 3 (Klra3), mRNA [NM_010648]
B3gat1	0,02239228	4,0733805	up	beta-1,3-glucuronyltransferase 1 (glucuronosyltransferase P) (B3gat1), mRNA [NM_029792]
	0,012838624	4,07497	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930007F05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044319]
	0,007390373	4,079339	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230345F19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046151]
	0,006803112	4,0823245	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130003F19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083759]
Fam122c	0,045823235	4,087406	up	"family with sequence similarity 122, member C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921116] [ENSMUST00000124137]"
	0,01329129	4,088468	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130020N12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053478]
	0,04524523	4,088754	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				library, clone:D230031B15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK084360]
Pfn3	0,021629835	4,0921288	down	profilin 3 (Pfn3), mRNA [NM_029303]
Sec14l3	0,04627039	4,1028695	up	SEC14-like 3 (S. cerevisiae) (Sec14l3), mRNA [NM_001029937]
1500015O10Rik	0,03433492	4,1029134	up	RIKEN cDNA 1500015O10 gene (1500015O10Rik), mRNA [NM_024283]
Ccdc70	0,033624932	4,1069226	up	coiled-coil domain containing 70 (Ccdc70), mRNA [NM_026459]
Gm11149	0,001537651	4,1094875	up	predicted gene 11149 (Gm11149), non-coding RNA [NR_029465]
6430598A04Rik	0,006110625	4,1105037	down	RIKEN cDNA 6430598A04 gene (6430598A04Rik), mRNA [NM_175521]
Hhip	0,03985309	4,111186	down	Hedgehog-interacting protein (Hhip), mRNA [NM_020259]
Lrnf5	0,046506327	4,1188664	up	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 5 (Lrnf5), mRNA [NM_178714]
Krt12	0,007311057	4,1196203	up	keratin 12 (Krt12), mRNA [NM_010661]
Npffr2	0,013942136	4,1238847	up	neuropeptide FF receptor 2 (Npffr2), mRNA [NM_133192]
1700040F17Rik	0,040521786	4,1305265	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 1700040F17 gene (1700040F17Rik), mRNA [XM_003085073]
Klk1b27	0,049697928	4,1313496	up	kallikrein 1-related peptidase b27 (Klk1b27), mRNA [NM_020268]
Taar2	0,015096133	4,1325846	up	trace amine-associated receptor 2 (Taar2), mRNA [NM_001007266]
	0,015620042	4,1386094	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430001G21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084849]
Car3	0,03935335	4,1489935	down	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110020O19 product:carbonic anhydrase 3, full insert sequence. [AK075630]
9530083O12Rik	0,037150476	4,1493697	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530083O12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079287]
Cyp3a11	0,010112678	4,14996	down	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 11 (Cyp3a11), mRNA [NM_007818]
Acsm5	0,020795772	4,1568084	down	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 5 (Acsm5), mRNA [NM_178758]
LOC676708	0,04037763	4,159374	down	PREDICTED: h-2 class I histocompatibility antigen, L-D alpha chain-like, transcript variant 3 (LOC676708), mRNA [XM_992322]
Gm14123	0,034763522	4,1595907	up	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4832424I19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK076437]
	0,01574205	4,159636	down	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430017B21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049490]
	0,012766213	4,1634097	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130069N23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083958]
Klra12	0,03080668	4,1647444	down	killer cell lectin-like receptor subfamily A, member 12 (Klra12), mRNA [NM_010646]
Cd200r3	0,035051007	4,1705794	up	CD200 receptor 3 (Cd200r3), transcript variant 1, mRNA [NM_001128132]
Phkg1	0,015891481	4,179585	down	phosphorylase kinase gamma 1 (Phkg1), mRNA [NM_011079]
Psme3	0,019323628	4,188342	down	proteasome (prosome, macropain) 28 subunit, 3 (Psme3), mRNA [NM_011192]
Timp1	0,02138097	4,190503	up	tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Timp1), transcript variant 1, mRNA [NM_001044384]
Ccl2	0,012870782	4,192965	up	chemokine (C-C motif) ligand 2 (Ccl2), mRNA [NM_011333]
Lyz2	0,006464588	4,2080355	up	lysozyme 2 (Lyz2), mRNA [NM_017372]
2900002J02Rik	7,95E-04	4,223093	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900002J02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013470]
	0,018713506	4,2243104	up	"RIKEN cDNA 5730460C07 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1917844] [ENSIMUST00000081193]"
Cdc42bpg	0,045249134	4,2296066	down	CDC42 binding protein kinase gamma (DMPK-like) (Cdc42bpg), mRNA [NM_001033342]
Olfir744	0,009868202	4,2437286	up	olfactory receptor 744 (Olfir744), mRNA [NM_001011738]
4833427G06Rik	0,02680315	4,249656	up	RIKEN cDNA 4833427G06 gene (4833427G06Rik), mRNA [NM_177702]
5930427J20Rik	0,02133661	4,257654	up	13 days embryo forelimb cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				library, clone:5930427J20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020038]
Slpi	0,023573961	4,2853518	up	secretory leukocyte protease inhibitor mRNA, complete cds. [U73004]
Gla	0,017946191	4,2859774	up	galactosidase, alpha (Gla), mRNA [NM_013463]
Olf1065	0,015398502	4,2882752	down	olfactory receptor 1065 (Olf1065), mRNA [NM_146408]
Ssxb2	0,007869538	4,296906	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 2 (Ssxb2), transcript variant 1, mRNA [NM_001001450]
Eda2r	0,010050919	4,302929	up	ectodysplasin A2 receptor (Eda2r), transcript variant 3, mRNA [NM_001161433]
Olf670	0,021529922	4,312639	up	olfactory receptor 670 (Olf670), mRNA [NM_207146]
Abca7	0,034859173	4,3181214	up	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7 (Abca7), mRNA [NM_013850]
Sh2d1a	0,030543283	4,3229537	up	SH2 domain protein 1A (Sh2d1a), mRNA [NM_011364]
1700111N16Rik	0,040350586	4,3297696	up	RIKEN cDNA 1700111N16 gene (1700111N16Rik), non-coding RNA [NR_033213]
Btbd17	0,022837896	4,3435183	down	BTB (POZ) domain containing 17 (Btbd17), mRNA [NM_028055]
A130038J17Rik	0,04533372	4,345987	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130082E16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038150]
Olf1408	0,035492305	4,3473873	up	olfactory receptor 1408 (Olf1408), mRNA [NM_146764]
Gm10941	0,041416913	4,347448	up	predicted gene 10941 (Gm10941), non-coding RNA [NR_026944]
Srsf1	0,01864859	4,361091	down	serine/arginine-rich splicing factor 1 (Srsf1), transcript variant 1, mRNA [NM_173374]
Abpb	0,014137358	4,3687487	up	androgen binding protein beta (Abpb), mRNA [NM_001100464]
Zfp62	0,025848076	4,370472	up	"zinc finger protein 62 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99662] [ENSMUST00000061757]"
Myom1	0,03752769	4,3831434	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430047A17 product:myomesin 1, full insert sequence. [AK052539]
6530403H02Rik	0,017798798	4,386326	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6530403H02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032656]
5730575I04Rik	0,013900128	4,387368	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730575I04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017867]
Tmsb10	0,026552698	4,411088	up	thymosin, beta 10 (Tmsb10), mRNA [NM_001039392]
Olf1115	0,033614554	4,4116893	up	olfactory receptor 1115 (Olf1115), mRNA [NM_146297]
Npr3	0,027500512	4,412191	down	natriuretic peptide receptor 3 (Npr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008728]
Gm8579	0,048069034	4,4122653	up	predicted gene 8579 (Gm8579), non-coding RNA [NR_036696]
	0,024684256	4,412549	down	Q4T3J6_TETNG (Q4T3J6) Chromosome undetermined SCAF10022, whole genome shotgun sequence, partial (10%) [TC1683744]
	0,04290461	4,4177957	up	Q6F5F2_MOUSE (Q6F5F2) SIRP-beta B-type, partial (31%) [TC1660463]
Slc7a11	0,014855741	4,4373107	up	solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 11 (Slc7a11), mRNA [NM_011990]
Bcl11a	0,025090083	4,446379	down	"B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:106190] [ENSMUST00000124148]"
Gm1661	0,00637784	4,453942	up	predicted gene 1661 (Gm1661), transcript variant 1, mRNA [NM_001145637]
	0,042293545	4,4589806	down	GB
	0,04538256	4,4855423	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430108F07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079900]
Olf1232	0,013061549	4,499919	up	olfactory receptor 1232 (Olf1232), mRNA [NM_146323]
Olf1124	0,008622414	4,5137734	up	olfactory receptor 1124 (Olf1124), mRNA [NM_147028]
Clec2h	0,006381777	4,5137944	up	C-type lectin domain family 2, member h (Clec2h), mRNA [NM_053165]
Pou4f2	0,02516354	4,5195518	up	POU domain, class 4, transcription factor 2 (Pou4f2), mRNA [NM_138944]
Gm7361	0,026095826	4,5230627	up	"predicted gene 7361 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3805965] [ENSMUST00000074148]"
1700025K23Rik	0,011652672	4,5354557	up	RIKEN cDNA 1700025K23 gene (1700025K23Rik), mRNA [NM_183254]
Slc5a7	0,009774671	4,5494604	up	solute carrier family 5 (choline transporter), member 7 (Slc5a7), mRNA [NM_022025]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Serpinb1b	0,00880892	4,565781	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 1b (Serpinb1b), mRNA [NM_173052]
	0,02594335	4,5818114	down	"predicted gene 11491 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651138] [ENSMUST00000129441]"
Rpp40	0,006647544	4,589801	up	ribonuclease P 40 subunit (human) (Rpp40), mRNA [NM_145938]
AI836003	0,04534073	4,598838	up	expressed sequence AI836003 (AI836003), mRNA [NM_177716]
4631423B10Rik	0,034625135	4,60356	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 4631423B10 gene (4631423B10Rik), miscRNA [XR_105010]
Phkb	0,040805906	4,610105	up	phosphorylase kinase beta, mRNA (cDNA clone IMAGE:1348335), partial cds. [BC051503]
Ssx9	0,013315476	4,619175	down	synovial sarcoma, X breakpoint 9 (Ssx9), mRNA [NM_199063]
Tyrobp	0,031492032	4,639478	up	TYRO protein tyrosine kinase binding protein (Tyrobp), mRNA [NM_011662]
Olf1r1010	0,016499877	4,6450663	up	olfactory receptor 1010 (Olf1r1010), mRNA [NM_207149]
Gnao1	0,045138948	4,6654363	up	guanine nucleotide binding protein, alpha O (Gnao1), transcript variant B, mRNA [NM_001113384]
	0,002002157	4,6667795	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530075P18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035605]
Higd1b	0,008574455	4,6682887	up	HIG1 domain family, member 1B (Higd1b), mRNA [NM_080846]
Pirt	0,007941906	4,6711946	up	phosphoinositide-interacting regulator of transient receptor potential channels (Pirt), mRNA [NM_178656]
Olf651	0,04952216	4,6865664	up	olfactory receptor 651 (Olf651), mRNA [NM_146813]
Mobkl2a	0,00721658	4,6894293	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530075F01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080169]
4930437M23Rik	0,042540707	4,690573	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930437M23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015330]
4930588G05Rik	0,005993117	4,6938944	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930588G05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK019832]
Prok2	0,035302192	4,714502	up	prokineticin 2 (Prok2), transcript variant 1, mRNA [NM_015768]
Timp1	0,026568487	4,7373056	up	tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Timp1), transcript variant 1, mRNA [NM_001044384]
Olf393	0,005315915	4,753839	up	olfactory receptor 393 (Olf393), mRNA [NM_147008]
Paip1	0,039497133	4,75906	up	polyadenylate binding protein-interacting protein 1 (Paip1), transcript variant 1, mRNA [NM_145457]
	0,041902006	4,763468	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430030L24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039920]
Oit3	0,02428632	4,7669516	up	oncoprotein induced transcript 3 (Oit3), mRNA [NM_010959]
	0,015619043	4,77839	down	cDNA clone MGC:27981 IMAGE:3596365, complete cds. [BC016608]
	0,023864586	4,784626	up	"RIKEN cDNA F730016J06 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443559] [ENSMUST00000156508]"
Car8	0,003600393	4,8223147	down	carbonic anhydrase 8 (Car8), mRNA [NM_007592]
Olf1286	0,012111579	4,824936	up	olfactory receptor 1286 (Olf1286), mRNA [NM_207254]
	0,0196158	4,830068	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130019K03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081465]
Ltf	0,016674018	4,83367	up	lactotransferrin (Ltf), mRNA [NM_008522]
Layn	0,002927523	4,84347	up	layilin (Layn), mRNA [NM_001033534]
Fpr2	0,027721038	4,852873	up	formyl peptide receptor 2 (Fpr2), mRNA [NM_008039]
BC061237	0,04897569	4,864979	up	cDNA sequence BC061237 (BC061237), mRNA [NM_198677]
Kremen1	0,01963763	4,876723	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130070D21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081707]
Smarce1	0,02115596	4,883382	up	"SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily e, member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1927347] [ENSMUST00000135040]"
	0,024828942	4,886329	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430039H06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052507]
Ssxb3	0,005609778	4,9055853	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 3 (Ssxb3),

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				mRNA [NM_198898]
	0,011963923	4,9095707	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930024A08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047123]
D5Ert579e	0,04188327	4,9150333	down	DNA segment, Chr 5, ERATO Doi 579, expressed (D5Ert579e), mRNA [NM_001081232]
	0,024286252	4,939626	down	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430019H13 product:RIKEN cDNA 4930421J07 gene, full insert sequence. [AK049524]
Olfr1246	0,005466852	4,9623475	up	olfactory receptor 1246 (Olfr1246), mRNA [NM_146792]
Gngt2	0,028232412	4,966622	up	"guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma transducing activity polypeptide 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:893584] [ENSMUST00000036088]"
Ppp2r2b	0,003765774	4,9820766	down	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), beta isoform (Ppp2r2b), transcript variant 2, mRNA [NM_028392]
Zcchc13	0,049608823	5,0444307	down	zinc finger, CCHC domain containing 13 (Zcchc13), mRNA [NM_029158]
	0,046141654	5,0539	up	"immunoglobulin kappa chain variable 13-84 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:96514] [ENSMUST00000103339]"
Serpinb12	0,006248213	5,0570188	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 12 (Serpinb12), transcript variant 1, mRNA [NM_027971]
Fam170a	0,007272195	5,093335	up	family with sequence similarity 170, member A (Fam170a), mRNA [NM_001004061]
	0,030598227	5,1112423	up	"RIKEN cDNA E130006D01 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2685527] [ENSMUST00000129065]"
Bhlhe41	0,0310701	5,112658	up	basic helix-loop-helix family, member e41 (Bhlhe41), mRNA [NM_024469]
Clec1b	0,027994888	5,1235065	up	C-type lectin domain family 1, member b (Clec1b), transcript variant 1, mRNA [NM_019985]
Tex12	0,025173811	5,130354	up	testis expressed gene 12 (Tex12), mRNA [NM_025687]
Glipr1	0,011686376	5,149516	up	GLI pathogenesis-related 1 (glioma) (Glipr1), mRNA [NM_028608]
Gm5168	0,001229295	5,175247	up	predicted gene 5168 (Gm5168), mRNA [NM_001025607]
	0,011913181	5,190696	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230048H06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052122]
Zbtb38	0,035726644	5,19124	up	"zinc finger and BTB domain containing 38 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442866] [ENSMUST00000143403]"
1700010M22Rik	0,007347648	5,192591	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930414M06 product:similar to DJ1068E13.2 (NOVEL PROTEIN SIMILAR TO BOVINE SCP2 (STEROL CARRIER PROTEIN 2) AND PART OF HSD17B4 (HYDROXYSTEROID (17-BETA) DEHYDROGENASE 4)) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK015138]
Il7r	0,006747125	5,2027	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630041A17 product:interleukin 7 receptor, full insert sequence. [AK041838]
1700019L03Rik	0,046965327	5,204446	down	RIKEN cDNA 1700019L03 gene (1700019L03Rik), mRNA [NM_025619]
2010107E04Rik	0,034494452	5,2067375	up	RIKEN cDNA 2010107E04 gene (2010107E04Rik), mRNA [NM_027360]
6030442H21Rik	0,044068355	5,21152	up	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030442H21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020062]
Cdc42ep2	0,03731377	5,2294445	up	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530030L18 product:CDC42 EFFECTOR PROTEIN 2 homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK083004]
Mt4	0,010049404	5,2434473	up	metallothionein 4 (Mt4), mRNA [NM_008631]
Hc	0,01424907	5,244989	up	hemolytic complement (Hc), mRNA [NM_010406]
Ccdc32	0,012418388	5,275719	up	"coiled-coil domain containing 32 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2685477] [ENSMUST00000110834]"
Cd200r3	0,019942002	5,2807155	up	CD200 receptor 3 (Cd200r3), transcript variant 3, mRNA [NM_029018]
Prok2	0,023758972	5,2923665	up	prokineticin 2 (Prok2), transcript variant 1, mRNA [NM_015768]
	0,010405245	5,299024	down	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630024M05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085431]
Olfr90	7,20E-04	5,3017	up	olfactory receptor 90 (Olfr90), mRNA [NM_146477]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Avil	0,022735903	5,3250103	down	advillin (Avil), mRNA [NM_009635]
Ccbe1	0,027976671	5,3383656	up	collagen and calcium binding EGF domains 1 (Ccbe1), mRNA [NM_178793]
	0,03049071	5,339004	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230019O22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051929]
Gm14461	0,02325171	5,35878	up	predicted gene 14461 (Gm14461), mRNA [NM_177843]
	0,031120423	5,3590403	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230015E12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054054]
	0,020600919	5,3624635	down	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330420E05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030494]
Ptx4	0,035409734	5,3765283	up	pentraxin 4 (Ptx4), transcript variant 1, mRNA [NM_026747]
Speer5-ps1	0,04201161	5,3927593	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 5, pseudogene 1 (Speer5-ps1), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_001582]
Pde4dip	0,021729404	5,404752	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130028A11 product:MRNA, SIMILAR TO RAT MYOMEGALIN, COMPLETE CDS homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK083867]
Slc14a2	0,039337546	5,4091034	up	solute carrier family 14 (urea transporter), member 2 (Slc14a2), transcript variant 2, mRNA [NM_030683]
1700030F18Rik	0,017608179	5,4164977	up	RIKEN cDNA 1700030F18 gene (1700030F18Rik), mRNA [NM_028180]
	0,026345117	5,440245	down	Unknown
Glpr11	0,044542637	5,474025	up	GLI pathogenesis-related 1 like 1 (Glpr11), mRNA [NM_027018]
	2,43E-04	5,561176	up	"predicted gene 5420 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3645721] [ENSMUST00000071008]"
Gm11428	0,03414155	5,5697145	up	predicted gene 11428 (Gm11428), mRNA [NM_001081957]
Olf632	0,008930537	5,584467	up	olfactory receptor 632 (Olf632), mRNA [NM_147119]
1700012B09Rik	0,008224423	5,5865107	up	RIKEN cDNA 1700012B09 gene (1700012B09Rik), mRNA [NM_029306]
4932425I24Rik	0,022237346	5,590685	up	RIKEN cDNA 4932425I24 gene (4932425I24Rik), mRNA [NM_001081025]
Gpc2	0,0291516	5,592735	down	glypican 2 (cerebroglycan) (Gpc2), mRNA [NM_172412]
Calca	0,0242589	5,6129427	up	calcitonin/calcitonin-related polypeptide, alpha (Calca), transcript variant 1, mRNA [NM_007587]
	0,003007426	5,625856	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230049M14 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK048760]
Kcnj9	0,043627393	5,635024	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700085N21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK007011]
Best3	0,022803275	5,6488595	down	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430017E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049492]
Rad54l	0,011919294	5,6521473	up	"RAD54 like (S. cerevisiae) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:894697] [ENSMUST00000143089]"
Tmc1	0,01490936	5,660133	up	transmembrane channel-like protein 1 (Tmc1) mRNA, complete cds. [AF417579]
4930431F12Rik	0,041933008	5,689478	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 4930431F12 gene (4930431F12Rik), mRNA [XM_003084618]
Nmu	0,013325885	5,693606	up	neuromedin U (Nmu), mRNA [NM_019515]
1700019H22Rik	0,028246518	5,697263	down	blastocyst blastocyst cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:11C0029E14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK145683]
Hist1h3a	0,041070785	5,7206206	up	histone cluster 1, H3a (Hist1h3a), mRNA [NM_013550]
Krt13	0,048414886	5,7228436	down	keratin 13 (Krt13), mRNA [NM_010662]
5730559C18Rik	0,014353118	5,726542	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730559C18 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK017848]
Igfbp2	0,036846153	5,7571254	up	insulin-like growth factor binding protein 2 (Igfbp2), mRNA [NM_008342]
Gsdmc	0,029261177	5,7871704	up	gasdermin C (Gsdmc), mRNA [NM_031378]
Lilra5	0,021797774	5,790763	up	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily A (with TM domain), member 5 (Lilra5), mRNA [NM_001081239]
Kcnh3	0,04037395	5,8019586	down	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 3 (Kcnh3), mRNA [NM_010601]
Fam150a	0,002508413	5,804103	up	family with sequence similarity 150, member A (Fam150a), mRNA [NM_001195732]

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

2310057N15Rik	0,028074082	5,8552074	up	RIKEN cDNA 2310057N15 gene (2310057N15Rik), mRNA [NM_027170]
Pak6	0,012055962	5,8643575	up	"p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2679420] [ENSMUST00000132577]"
Pbx3	0,016997768	5,879238	up	"pre B-cell leukemia transcription factor 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97496] [ENSMUST00000155423]"
Oosp1	0,029541478	5,8855453	up	oocyte secreted protein 1 (Oosp1), mRNA [NM_133353]
Fcrla	0,03319345	5,891832	up	Fc receptor-like A (Fcrla), transcript variant 2, mRNA [NM_145141]
Cacna2d2	0,019393893	5,9068174	down	calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 2 (Cacna2d2), transcript variant 2, mRNA [NM_020263]
Mt4	0,008929332	5,9236927	up	metallothionein 4 (Mt4), mRNA [NM_008631]
Mrps17	0,020455819	5,9351654	up	mitochondrial ribosomal protein S17 (Mrps17), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_025450]
	0,004200546	5,970176	up	"RIKEN cDNA A430071A18 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442055] [ENSMUST00000127450]"
Olfr640	0,023194132	5,986767	up	olfactory receptor 640 (Olfr640), mRNA [NM_146822]
Crb1	0,022255229	6,044776	up	"crumbs homolog 1 (Drosophila) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2136343] [ENSMUST00000136062]"
	0,005969159	6,045399	up	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930036J12 product:inositol 1,4,5-triphosphate receptor 5, full insert sequence. [AK037007]
Brs3	0,0299224	6,1015162	up	bombesin-like receptor 3 (Brs3), mRNA [NM_009766]
	0,045968007	6,1692367	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330185F22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034384]
6230414M07Rik	0,025597412	6,19019	up	11 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6230414M07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018087]
Slc7a6	0,007326374	6,2001343	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130019A16 product:Similar to Y+L amino acid transporter 1, full insert sequence. [AK037437]
Cxcl10	0,030004205	6,2332697	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (Cxcl10), mRNA [NM_021274]
4930415F15Rik	0,041673906	6,335361	up	RIKEN cDNA 4930415F15 gene (4930415F15Rik), mRNA [NM_028669]
Klrb1a	0,003950401	6,346148	up	killer cell lectin-like receptor subfamily B member 1A (Klrb1a), transcript variant 1, mRNA [NM_010737]
Aldob	0,00508093	6,376421	up	aldolase B, fructose-bisphosphate (Aldob), mRNA [NM_144903]
	0,039610643	6,434442	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130027H19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037579]
Hs3st2	0,049392387	6,5062838	up	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 2 (Hs3st2), mRNA [NM_001081327]
Dnahc9	0,007492451	6,5207357	up	dynein, axonemal, heavy chain 9 (Dnahc9), mRNA [NM_001099633]
4930525M21Rik	0,016968932	6,6315475	down	"RIKEN cDNA 4930525M21 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3588262] [ENSMUST00000089286]"
Bcl2a1b	0,03721716	6,641709	up	B-cell leukemia/lymphoma 2 related protein A1b (Bcl2a1b), mRNA [NM_007534]
LctI	0,048608042	6,753398	down	lactase-like (LctI), mRNA [NM_145835]
Olfr1359	0,038050838	6,8357964	up	olfactory receptor 1359 (Olfr1359), mRNA [NM_001011820]
5830469G19Rik	0,044718307	6,84105	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830469G19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018045]
Fcgr4	0,009483412	6,855571	up	Fc receptor, IgG, low affinity IV (Fcgr4), mRNA [NM_144559]
Gad1	0,013986759	6,949209	up	glutamic acid decarboxylase 1 (Gad1), mRNA [NM_008077]
Nlrp2	0,025466597	7,110398	up	NLR family, pyrin domain containing 2 (Nlrp2), mRNA [NM_177690]
Ccl7	0,024840698	7,125472	up	chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654]
A630072M18Rik	0,038920335	7,149912	down	RIKEN cDNA A630072M18 gene (A630072M18Rik), non-coding RNA [NR_030699]
Kel	0,012957878	7,173162	up	Kell blood group (Kel), mRNA [NM_032540]
Terc	0,037243765	7,204396	up	telomerase RNA component (Terc), telomerase RNA [NR_001579]
Speer4a	0,038147874	7,231117	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4a (Speer4a), mRNA [NM_029376]
Ryr1	0,035474323	7,266506	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630095L05 product:RYANODINE RECEPTOR 1 (SKELETAL MUSCLE-TYPE RYANODINE

Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

				RECEPTOR (RYR1) (RYR-1) (SKELETAL MUSCLE CALCIUM RELEASE CHANNEL) homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK042482]
Ftcd	0,007345657	7,2673874	down	formiminotransferase cyclodeaminase (Ftcd), mRNA [NM_080845]
Mmp10	0,03730236	7,347073	up	matrix metalloproteinase 10 (Mmp10), mRNA [NM_019471]
Cxcl9	0,0447525	7,4738503	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (Cxcl9), mRNA [NM_008599]
Mug1	0,049932472	7,4829473	up	murinoglobulin 1 (Mug1), mRNA [NM_008645]
Nrxn1	0,003311053	7,5056143	up	neurexin I (Nrxn1), transcript variant 1, mRNA [NM_020252]
Ccl7	0,013143598	7,662961	up	chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654]
Il17c	0,00515112	7,6799126	up	interleukin 17C (Il17c), mRNA [NM_145834]
Mug2	0,030376093	7,909737	up	murinoglobulin 2 (Mug2), mRNA [NM_008646]
Guca1a	0,024327565	7,967964	up	guanylate cyclase activator 1a (retina) (Guca1a), mRNA [NM_008189]
Oosp1	0,016993485	8,141127	up	oocyte secreted protein 1 (Oosp1), mRNA [NM_133353]
	0,022444116	8,158129	up	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110066E23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK075680]
Gzma	0,024623618	8,34229	up	granzyme A (Gzma), mRNA [NM_010370]
Il22ra2	0,045810774	8,442107	down	interleukin 22 receptor, alpha 2 (Il22ra2), mRNA [NM_178258]
Tmprss11d	0,029792491	8,54095	up	transmembrane protease, serine 11d (Tmprss11d), mRNA [NM_145561]
Tnfrsf9	0,017738322	8,552257	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9 (Tnfrsf9), transcript variant 1, mRNA [NM_011612]
C1qtnf3	0,032270517	8,580899	up	C1q and tumor necrosis factor related protein 3 (C1qtnf3), transcript variant 2, mRNA [NM_030888]
Slco1a6	0,017570194	8,619629	up	solute carrier organic anion transporter family, member 1a6 (Slco1a6), mRNA [NM_023718]
Nnat	0,002239243	8,731544	down	neuronatin (Nnat), transcript variant 1, mRNA [NM_010923]
Speer4d	0,032327656	8,744734	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4d (Speer4d), mRNA [NM_025759]
Reg3g	0,027736085	8,922123	up	regenerating islet-derived 3 gamma (Reg3g), mRNA [NM_011260]
Gm9758	0,017907279	9,273824	up	predicted gene 9758 (Gm9758), mRNA [NM_198666]
Col3a1	0,026371788	9,306156	up	"collagen, type III, alpha 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88453] [ENSMUST00000129611]"
Copg2as2	0,008734354	9,469509	down	coatamer protein complex, subunit gamma 2, antisense 2 (Copg2as2), non-coding RNA [NR_002845]
N28178	0,028585969	9,638893	up	expressed sequence N28178 (N28178), mRNA [NM_172690]
Gm9758	0,031165477	9,685817	up	predicted gene 9758 (Gm9758), mRNA [NM_198666]
Klra22	0,040563706	10,694989	down	killer cell lectin-like receptor subfamily A, member 22 (Klra22), mRNA [NM_053152]
Trim66	0,016268415	10,736366	down	tripartite motif-containing 66 (Trim66), transcript variant 2, mRNA [NM_181853]
Gm5483	0,04556686	10,85105	up	predicted gene 5483 (Gm5483), mRNA [NM_001082547]
Gzmf	0,023049677	11,119681	up	granzyme F (Gzmf), mRNA [NM_010374]
Stfa2	0,03904687	11,491457	up	stefin A2 (Stfa2), mRNA [NM_001082545]
Gm9757	0,018165298	11,512489	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933427C01 product:hypothetical Arginine-rich region containing protein, full insert sequence. [AK016943]
Rmrp	0,019440453	11,533386	up	RNA component of mitochondrial RNAase P (Rmrp), RNase MRP RNA [NR_001460]
Bcl2a1c	0,010180051	11,555494	up	B-cell leukemia/lymphoma 2 related protein A1c (Bcl2a1c), mRNA [NM_007535]
Speer4b	0,012978403	11,558833	up	"spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4b [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920776] [ENSMUST00000124535]"
Spink12	0,021431785	11,5874815	up	serine peptidase inhibitor, Kazal type 11 (Spink12), mRNA [NM_030061]
Cirh1a	0,018198038	11,995126	down	M.musculus tex292 mRNA (5'region). [X80434]
Vcan	0,04122953	12,025874	up	versican (Vcan), transcript variant 5, mRNA [NM_172955]
	0,009198186	12,244357	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430024O06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079715]
Baiap2l1	0,001872094	12,336382	down	BAI1-associated protein 2-like 1 (Baiap2l1), mRNA [NM_025833]
	0,01955688	13,042734	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430586E08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032539]

_Anexo II. Listado de genes alterados significativamente entre las condiciones TFD-SL y Control

Gm7298	0,012810378	13,0661335	up	PREDICTED: predicted gene 7298 (Gm7298), mRNA [XM_001480274]
Cep110	0,012053463	13,914813	down	centrosomal protein 110 (Cep110), transcript variant 1, mRNA [NM_012018]
Helt	0,013167338	14,489041	down	Hey-like transcription factor (zebrafish) (Helt), mRNA [NM_173789]
Cxcl11	0,03063722	14,576722	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 11 (Cxcl11), transcript variant 1, mRNA [NM_019494]
Olf123	8,41E-05	14,736036	up	olfactory receptor 123 (Olf123), mRNA [NM_146630]
Wfdc12	0,018089306	16,560846	up	WAP four-disulfide core domain 12 (Wfdc12), mRNA [NM_138684]
Baiap2l1	0,001955216	18,458483	down	BAI1-associated protein 2-like 1 (Baiap2l1), mRNA [NM_025833]
Chi3l4	0,033626154	21,474682	up	chitinase 3-like 4 (Chi3l4), mRNA [NM_145126]
Klra6	0,045970082	29,754848	down	killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 6 (Klra6), mRNA [NM_008464]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Gen	p-valor	Tasa de cambio (FC)	Regulación	Descripción
Abcd3	0,03134134	2,0000348	down	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3 (Abcd3), mRNA [NM_008991]
Tekt1	0,023000473	2,0006115	down	tektin 1 (Tekt1), mRNA [NM_011569]
Sepn1	0,013923767	2,0029607	up	selenoprotein N, 1 (Sepn1), mRNA [NM_029100]
Tpcn1	0,015704999	2,007731	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730403B01 product:two pore channel 1, full insert sequence. [AK077411]
Usp13	0,02005593	2,007865	down	"ubiquitin specific peptidase 13 (isopeptidase T-3) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919857] [ENSMUST00000072312]"
	0,00771643	2,0086837	down	"HUMCDC34H ubiquitin conjugating enzyme (Homo sapiens) (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (84%) [TC1696702]"
2310031A07Rik	0,04814006	2,0089207	up	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310031A07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK009549]
Serp1	0,048303887	2,0091438	up	stress-associated endoplasmic reticulum protein 1 (Serp1), mRNA [NM_030685]
	0,009285109	2,0091593	down	YB1E_SCHPO (P87179) Serine-rich protein C30B4.01c precursor, partial (26%) [TC1668615]
	0,046310123	2,0098734	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430089L17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040380]
	0,043498218	2,010358	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730019M22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042731]
Naa20	0,03871929	2,0109582	up	N(alpha)-acetyltransferase 20, NatB catalytic subunit (Naa20), transcript variant 2, mRNA [NM_026425]
1700055N04Rik	0,03859998	2,0111175	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130077J09 product:weakly similar to ALDEHYDE DEHYDROGENASE 7 (EC 1.2.1.5) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK081788]
Vldlr	0,007207157	2,011315	down	very low density lipoprotein receptor (Vldlr), transcript variant 1, mRNA [NM_013703]
Snrpd1	0,03227191	2,012407	up	small nuclear ribonucleoprotein D1 (Snrpd1), mRNA [NM_009226]
Nfib	0,026298558	2,0124998	down	nuclear factor I/B (Nfib), transcript variant 1, mRNA [NM_001113209]
Mtap9	0,023039326	2,0138328	down	microtubule-associated protein 9 (Mtap9), mRNA [NM_001081230]
	0,020387933	2,0167458	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130048C12 product:similar to L1 RETROTRANSPOSON, TF SUBFAMILY L1MD-TF18, PARTIAL SEQUENCE [domesticus], full insert sequence. [AK048308]
Trappc1	0,032117452	2,0172493	up	trafficking protein particle complex 1 (Trappc1), mRNA [NM_001024206]
	0,025365993	2,0178638	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630020J17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041551]
Adcy6	0,0478863	2,0179195	down	adenylate cyclase 6 (Adcy6), mRNA [NM_007405]
Epm2aip1	0,018290013	2,0189462	up	EPM2A (laforin) interacting protein 1 (Epm2aip1), mRNA [NM_175266]
Nubp1	0,010268214	2,0202255	up	nucleotide binding protein 1 (Nubp1), mRNA [NM_011955]
Pif1	0,03865732	2,0204546	down	PIF1 5'-to-3' DNA helicase homolog (S. cerevisiae) (Pif1), mRNA [NM_172453]
Cwf19l2	0,04930523	2,023365	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030429O15 product:RIKEN cDNA 3230401L03 gene, full insert sequence. [AK031423]
Cacna1g	0,021819763	2,0259583	up	calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit (Cacna1g), transcript variant 1, mRNA [NM_009783]
Muc15	0,041281816	2,026655	down	mucin 15 (Muc15), mRNA [NM_172979]
Atp6v1e1	0,013049703	2,0280201	up	ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (Atp6v1e1), mRNA [NM_007510]
Lag3	0,02442521	2,0282881	up	lymphocyte-activation gene 3 (Lag3), mRNA [NM_008479]
Satb1	0,015512737	2,0284176	down	special AT-rich sequence binding protein 1 (Satb1), transcript variant 2, mRNA [NM_009122]
Rabgap1	0,03132537	2,03555	down	RAB GTPase activating protein 1 (Rabgap1), transcript variant 1, mRNA [NM_146121]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

P2rx7	0,032752145	2,036609	down	purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7 (P2rx7), transcript variant 1, mRNA [NM_011027]
Zfp318	0,026416931	2,038318	down	zinc finger protein 318 (Zfp318), transcript variant 2, mRNA [NM_021346]
Melk	0,03309173	2,03866	up	maternal embryonic leucine zipper kinase (Melk), mRNA [NM_010790]
Tmem8b	0,047142256	2,0393703	down	transmembrane protein 8B (Tmem8b), mRNA [NM_001085508]
Usp12	0,011002695	2,040372	up	ubiquitin specific peptidase 12 (Usp12), mRNA [NM_011669]
Dap	0,030500686	2,040585	up	death-associated protein (Dap), mRNA [NM_146057]
Casc1	0,016949642	2,0417264	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230082N23 product:unclassifiable gi
Abcd3	0,03532457	2,0420084	down	ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 3 (Abcd3), mRNA [NM_008991]
Lpin1	0,019448081	2,042831	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Kcnj16	0,043180216	2,04314	down	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 16 (Kcnj16), mRNA [NM_010604]
	0,017142456	2,0465071	up	"RIKEN cDNA 1700111E14 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920835] [ENSMUST00000031863]"
Rfx3	0,044008248	2,0487978	down	regulatory factor X, 3 (influences HLA class II expression) (Rfx3), transcript variant 1, mRNA [NM_011265]
Pcnt	0,036882795	2,0524805	down	pericentrin (kendrin) (Pcnt), transcript variant 1, mRNA [NM_008787]
Extl2	0,04559075	2,0532706	up	exostoses (multiple)-like 2 (Extl2), transcript variant 1, mRNA [NM_021388]
Fcho1	0,018721983	2,0557394	down	FCH domain only 1 (Fcho1), transcript variant 2, non-coding RNA [NR_028267]
Slc26a4	0,032907173	2,0559013	up	solute carrier family 26, member 4 (Slc26a4), mRNA [NM_011867]
Uhrf2	0,011210625	2,057285	up	ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 2 (Uhrf2), mRNA [NM_144873]
Sh3rf2	0,026098939	2,0576363	down	SH3 domain containing ring finger 2 (Sh3rf2), transcript variant 2, mRNA [NM_172966]
Cenpp	0,03008843	2,0576491	up	centromere protein P (Cenpp), mRNA [NM_025495]
Gins1	0,04357386	2,0601783	up	GIN5 complex subunit 1 (Psf1 homolog) (Gins1), transcript variant 2, mRNA [NM_001163476]
6430573F11Rik	0,004868603	2,0611289	down	RIKEN cDNA 6430573F11 gene (6430573F11Rik), mRNA [NM_176952]
6430601O08Rik	0,04611627	2,0627317	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430601O08 product:similar to Pol protein (Fragment) [Mus musculus], full insert sequence. [AK032580]
Pcdhb14	0,006947568	2,0673196	up	protocadherin beta 14 (Pcdhb14), mRNA [NM_053139]
	0,032967582	2,0680141	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330010F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087715]
Tarsl2	0,025046492	2,0690494	down	threonyl-tRNA synthetase-like 2 (Tarsl2), mRNA [NM_172310]
Tia1	0,041926462	2,0694013	down	"cytotoxic granule-associated RNA binding protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107914] [ENSMUST00000136387]"
Limk1	0,024935905	2,0699914	up	LIM-domain containing, protein kinase (Limk1), mRNA [NM_010717]
Pcnx	0,045004293	2,0702548	down	pecanex homolog (Drosophila) (Pcnx), mRNA [NM_018814]
Hist1h2ba	0,036914352	2,0704763	up	histone cluster 1, H2ba (Hist1h2ba), mRNA [NM_175663]
Synj1	0,036841445	2,0728602	up	"synaptojanin 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1354961] [ENSMUST00000118246]"
Slc25a12	0,035871387	2,0731094	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930032A01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086488]
Tcp11l2	0,0478278	2,0747402	down	t-complex 11 (mouse) like 2 (Tcp11l2), mRNA [NM_146008]
Steap2	0,036476117	2,0752583	up	six transmembrane epithelial antigen of prostate 2 (Steap2), transcript variant 1, mRNA [NM_001103157]
Lemd3	0,02727009	2,0775487	down	LEM domain containing 3 (Lemd3), mRNA [NM_001081193]
Tomm6	0,025637131	2,0781095	up	translocase of outer mitochondrial membrane 6 homolog (yeast) (Tomm6), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 2, mRNA [NM_025365]
Clcn5	0,025643772	2,0782678	up	chloride channel 5 (Clcn5), mRNA [NM_016691]
Slc5a1	0,02149455	2,0786633	down	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 1 (Slc5a1), mRNA [NM_019810]
Zfp612	0,013913687	2,0790737	down	zinc finger protein 612 (Zfp612), mRNA [NM_175480]
2700094K13Rik	0,049804535	2,079492	up	RIKEN cDNA 2700094K13 gene (2700094K13Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_001037279]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Hsd17b11	0,021887293	2,079715	up	"hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 11 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2149821] [ENSMUST00000119025]"
Fkbp14	0,011065416	2,0813537	down	FK506 binding protein 14 (Fkbp14), mRNA [NM_153573]
Ect2	0,008283236	2,081737	up	ect2 oncogene (Ect2), transcript variant 1, mRNA [NM_007900]
	0,025915045	2,0845864	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430008B02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084906]
Abhd10	0,04377864	2,0866628	down	abhydrolase domain containing 10 (Abhd10), mRNA [NM_172511]
Dnajc21	0,04725465	2,0875416	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 21 (Dnajc21), mRNA [NM_030046]
Rgmb	0,033566244	2,0886872	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732404M06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028583]
Ptpla	0,019761674	2,0898414	up	protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member a (Ptpla), transcript variant 1, mRNA [NM_013935]
Aif1l	0,017044762	2,0911071	down	allograft inflammatory factor 1-like (Aif1l), mRNA [NM_145144]
	0,008708224	2,0944524	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330033P12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054507]
Pik3r4	0,018196084	2,0964456	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630085D04 product:similar to ADAPTOR PROTEIN [Homo sapiens], full insert sequence. [AK042361]
Suv39h2	0,048939425	2,0968273	up	suppressor of variegation 3-9 homolog 2 (Drosophila) (Suv39h2), transcript variant 1, mRNA [NM_022724]
Dld	0,045974232	2,1007886	down	dihydrolipamide dehydrogenase (Dld), mRNA [NM_007861]
Coil	0,01112786	2,1008296	up	coilin (Coil), mRNA [NM_016706]
Ln timer	0,032549195	2,1011982	down	ligand of numb-protein X 1, mRNA (cDNA clone IMAGE:4511688), complete cds. [BC040367]
Afap1l1	0,024623139	2,1016748	down	actin filament associated protein 1-like 1 (Afap1l1), mRNA [NM_178928]
Zhx3	0,034701936	2,1031454	down	"zinc fingers and homeoboxes 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2444772] [ENSMUST00000103112]"
Ccdc64b	0,03666693	2,1054587	down	coiled-coil domain containing 64B (Ccdc64b), mRNA [NM_153784]
lah1	0,046554923	2,1058612	up	isoamyl acetate-hydrolyzing esterase 1 homolog (S. cerevisiae) (lah1), mRNA [NM_026347]
4930594C11Rik	0,007976318	2,1065066	up	RIKEN cDNA 4930594C11 gene (4930594C11Rik), non-coding RNA [NR_024017]
Lipt2	0,031264972	2,1066592	up	lipoyl(octanoyl) transferase 2 (putative) (Lipt2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026010]
2900009J20Rik	0,026600353	2,107401	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900009J20 product:inferred: RIKEN cDNA 2900009J20 gene, full insert sequence. [AK013507]
Snhg3	0,0368271	2,1080096	up	small nucleolar RNA host gene (non-protein coding) 3 (Snhg3), non-coding RNA [NR_003270]
Atcay	0,028742712	2,1084569	down	ataxia, cerebellar, Cayman type homolog (human) (Atcay), mRNA [NM_178662]
Rac1	0,027530633	2,108758	up	RAS-related C3 botulinum substrate 1 (Rac1), mRNA [NM_009007]
Spag1	0,020176176	2,1095445	down	sperm associated antigen 1 (Spag1), mRNA [NM_012031]
4930503L19Rik	0,025372157	2,1099174	up	RIKEN cDNA 4930503L19 gene (4930503L19Rik), mRNA [NM_172967]
Ercc8	0,003628423	2,110903	up	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 8 (Ercc8), mRNA [NM_028042]
Dpy19l3	0,008055275	2,1112685	up	"dpy-19-like 3 (C. elegans) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443952] [ENSMUST00000124116]"
Hist1h4i	0,021018675	2,112618	up	histone cluster 1, H4i, mRNA (cDNA clone IMAGE:4205460), with apparent retained intron. [BC019757]
Pon2	0,033224992	2,113404	down	"paraoxonase 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:106687] [ENSMUST00000047700]"
N28178	0,018222455	2,1136415	down	expressed sequence N28178 (N28178), mRNA [NM_172690]
Apex2	0,017232165	2,1168077	up	apurinic/aprimidinic endonuclease 2 (Apex2), mRNA [NM_029943]
Dok7	0,021328514	2,1172078	down	docking protein 7 (Dok7), mRNA [NM_172708]
Asah2	0,010525883	2,119819	down	N-acylsphingosine amidohydrolase 2 (Asah2), mRNA [NM_018830]
Zfp125	0,025126291	2,121298	down	of ZT2 gene encoding zinc finger protein 125. [AJ005350]
Fermt2	2,48E-04	2,1220953	down	fermitin family homolog 2 (Drosophila) (Fermt2), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_146054]
Ces2b	0,02972446	2,124145	up	carboxyesterase 2B (Ces2b), mRNA [NM_198171]
Kcmf1	0,009216149	2,1242259	down	potassium channel modulatory factor 1 (Kcmf1), mRNA [NM_019715]
Herc1	0,014180438	2,124402	down	hect (homologous to the E6-AP (UBE3A) carboxyl terminus) domain and RCC1 (CHC1)-like domain (RLD) 1 (Herc1), mRNA [NM_145617]
Cdc20	0,018661	2,1280324	up	cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae) (Cdc20), mRNA [NM_023223]
	0,001048071	2,1280823	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130015C10 product:LIM and senescent cell antigen-like domains 1, full insert sequence. [AK137811]
Ntan1	0,042259276	2,1288633	up	N-terminal Asn amidase (Ntan1), mRNA [NM_010946]
Etnk1	0,003093174	2,1318882	up	ethanolamine kinase 1 (Etnk1), mRNA [NM_029250]
Cr2	0,048670653	2,1333463	up	complement receptor 2 (Cr2), mRNA [NM_007758]
Ncbp2	0,004947853	2,1345232	up	nuclear cap binding protein subunit 2 (Ncbp2), mRNA [NM_026554]
Hipk2	0,030769773	2,1376898	up	"homeodomain interacting protein kinase 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1314872] [ENSMUST00000114855]"
Gpr4	0,048850868	2,1381917	up	G protein-coupled receptor 4 (Gpr4), mRNA [NM_175668]
Fam164c	0,001646724	2,1442199	down	family with sequence similarity 164, member C (Fam164c), mRNA [NM_172414]
Padi4	0,03520174	2,1444674	up	peptidyl arginine deiminase, type IV (Padi4), mRNA [NM_011061]
2310001K24Rik	0,03224655	2,1466818	down	RIKEN cDNA 2310001K24 gene (2310001K24Rik), non-coding RNA [NR_028122]
Dnajb4	0,039265603	2,1517045	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 4 (Dnajb4), mRNA [NM_027287]
Adam1a	0,0225677	2,1519196	down	a disintegrin and metalloproteinase domain 1a (Adam1a), mRNA [NM_172126]
Mri1	0,047970835	2,157334	up	methylthioribose-1-phosphate isomerase homolog (S. cerevisiae) (Mri1), mRNA [NM_026423]
Bspry	0,020125367	2,157784	down	B-box and SPRY domain containing (Bspry), mRNA [NM_138653]
4930455F23Rik	0,03246382	2,159935	down	RIKEN cDNA 4930455F23 gene (4930455F23Rik), mRNA [NM_029115]
Nr4a3	0,042481102	2,160096	up	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (Nr4a3), mRNA [NM_015743]
Kidins220	0,039683547	2,1658616	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C630031M24 product:KIDINS220 homolog [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK083260]
9930032E11Rik	0,013498547	2,1667612	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930032E11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036977]
	0,022635723	2,1669385	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830215L09 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK172577]
Egln3	0,026691364	2,1669693	up	EGL nine homolog 3 (C. elegans) (Egln3), mRNA [NM_028133]
	0,027313186	2,1684432	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130028F09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047993]
	0,029133035	2,169293	down	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330050D14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039493]
Milt3	0,01632263	2,17434	down	"myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 3 (Milt3), transcript variant 1, mRNA [NM_027326]"
Igf2	0,014285062	2,1750898	down	insulin-like growth factor 2 (Igf2), transcript variant 1, mRNA [NM_010514]
LOC100503082	0,001754766	2,1763601	up	PREDICTED: hypothetical LOC100503082 (LOC100503082), partial miscRNA [XR_105941]
Myct1	0,044404708	2,1794617	up	myc target 1 (Myct1), mRNA [NM_026793]
Ifnar2	0,007431917	2,1819053	up	interferon (alpha and beta) receptor 2 (Ifnar2), transcript variant 1, mRNA [NM_010509]
Wrb	0,005490621	2,1819122	up	"tryptophan rich basic protein [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2136882] [ENSMUST00000138198]"
Dsc1	0,026106639	2,182555	down	desmocollin 1 (Dsc1), mRNA [NM_013504]
Col10a1	0,04931894	2,1847405	down	collagen, type X, alpha 1 (Col10a1), mRNA [NM_009925]
Exoc6	0,045293078	2,18542	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833405E05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK076455]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

	0,04610696	2,1856918	up	"BC007879 C9orf10 protein (Homo sapiens) (exp=0; wgp=1; cg=0), partial (28%) [TC1628823]"
Nf1	0,03560443	2,1884425	up	neurofibromatosis 1 (Nf1), mRNA [NM_010897]
4833422F24Rik	0,036369316	2,1923914	up	RIKEN cDNA 4833422F24 gene (4833422F24Rik), mRNA [NM_029021]
D730039F16Rik	0,032807045	2,1927917	up	RIKEN cDNA D730039F16 gene (D730039F16Rik), mRNA [NM_030021]
4931408D14Rik	0,003903777	2,1942227	down	RIKEN cDNA 4931408D14 gene (4931408D14Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040298]
ErbB4	0,023763902	2,1949108	down	v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (avian) (ErbB4), mRNA [NM_010154]
1700065I16Rik	0,039428495	2,1978457	up	RIKEN cDNA 1700065I16 gene (1700065I16Rik), non-coding RNA [NR_040315]
Fndc3a	0,01699681	2,1982672	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130057B17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037863]
9630033F20Rik	0,048874605	2,2017148	down	RIKEN cDNA 9630033F20 gene (9630033F20Rik), mRNA [NM_177003]
Uts2r	0,007822871	2,2027683	down	urotensin 2 receptor (Uts2r), mRNA [NM_145440]
Rmnd5a	0,048569568	2,203732	down	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (S. cerevisiae) (Rmnd5a), mRNA [NM_024288]
Slc6a2	0,030118747	2,20697	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2 (Slc6a2), mRNA [NM_009209]
Pcdh10	0,049854446	2,2070584	up	protocadherin 10 (Pcdh10), transcript variant 3, mRNA [NM_001098171]
Plau	0,033620026	2,2092261	up	plasminogen activator, urokinase (Plau), mRNA [NM_008873]
Zfp773	0,012044072	2,210901	down	zinc finger protein 773 (Zfp773), mRNA [NM_029584]
	0,03202093	2,2111661	up	"ribosomal protein L35A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1928894] [ENSMUST00000133785]"
Ywhab	0,006774016	2,21136	up	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, beta polypeptide (Ywhab), mRNA [NM_018753]
Sccpdh	0,039765578	2,2120574	down	saccharopine dehydrogenase (putative) (Sccpdh), mRNA [NM_178653]
Gtsf1	0,028238319	2,2123487	up	gametocyte specific factor 1 (Gtsf1), mRNA [NM_028797]
	0,01617952	2,212773	up	B6-derived CD11 +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F730046H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089527]
Lrwd1	0,03225233	2,215201	up	leucine-rich repeats and WD repeat domain containing 1 (Lrwd1), mRNA [NM_027891]
Ifit1	0,032386374	2,2163258	up	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1 (Ifit1), mRNA [NM_008331]
Cnpy1	0,020896114	2,217902	up	canopy 1 homolog (zebrafish) (Cnpy1), mRNA [NM_175651]
Gm5589	0,0171714	2,2195506	down	predicted gene, 434166, mRNA (cDNA clone IMAGE:6493658). [BC080727]
Kbtbd12	0,04929917	2,220343	up	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 12 (Kbtbd12), transcript variant 2, mRNA [NM_029013]
	0,04942753	2,223094	up	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230319A01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045894]
Tcrg-V2	0,013879451	2,225439	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630081L08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042318]
C4bp-ps1	0,016118629	2,226092	down	complement component 4 binding protein, pseudogene 1 (C4bp-ps1), non-coding RNA [NR_028304]
	0,026278818	2,2279859	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030021N16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083466]
Slc39a14	0,03258239	2,229822	up	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 14 (Slc39a14), transcript variant 3, mRNA [NM_144808]
	0,02015719	2,2303102	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730016G14 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK050110]
Il16	0,003051215	2,2308812	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130071K09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038014]
Npy5r	0,032897655	2,2325697	up	neuropeptide Y receptor Y5 (Npy5r), mRNA [NM_016708]
Adamtsl4	0,046091534	2,2337894	down	ADAMTS-like 4 (Adamtsl4), mRNA [NM_144899]
Col4a1	0,006340891	2,2344599	up	collagen, type IV, alpha 1 (Col4a1), mRNA [NM_009931]
Pink1	0,043843307	2,2345943	down	PTEN induced putative kinase 1 (Pink1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026880]
Efr3a	0,030280378	2,236233	up	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				library, clone:D330003G07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK052176]
Adar	0,020707756	2,2362475	up	adenosine deaminase, RNA-specific (Adar), transcript variant 1, mRNA [NM_019655]
Tec	0,049055345	2,2398007	down	tec protein tyrosine kinase (Tec), transcript variant 1, mRNA [NM_001113460]
Accn1	0,032929964	2,2398276	down	amiloride-sensitive cation channel 1, neuronal (degenerin), mRNA (cDNA clone IMAGE:5119213), with apparent retained intron. [BC038551]
BC100451	0,03109443	2,2411752	down	cDNA sequence BC100451 (BC100451), mRNA [NM_021440]
	0,039401572	2,2422624	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530077H03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035617]
Wdfy1	0,019224185	2,2440362	up	WD repeat and FYVE domain containing 1 (Wdfy1), transcript variant 2, mRNA [NM_027057]
Foxd3	0,0136763	2,244328	down	forkhead box D3 (Foxd3), mRNA [NM_010425]
	0,033241954	2,2488418	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230057N13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082504]
Zfp192	0,02633949	2,2505982	up	13 days embryo liver cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2510038J07 product:zinc finger protein 96, full insert sequence. [AK011044]
Slc27a2	0,013057706	2,2519019	down	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 2 (Slc27a2), mRNA [NM_011978]
4930449I04Rik	0,03619206	2,252276	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930449I04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK015432]
Polr1d	0,014614387	2,2546787	up	polymerase (RNA) I polypeptide D (Polr1d), transcript variant 1, mRNA [NM_009087]
Pcdhb3	0,021494163	2,256724	up	protocadherin beta 3 (Pcdhb3), mRNA [NM_053128]
Lasp1	0,03252852	2,2567668	up	M.musculus def-4B mRNA. [X96703]
Atrx	0,049059376	2,257285	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833408C14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK014663]
Ngfrap1	0,031463698	2,257581	up	nerve growth factor receptor (TNFRSF16) associated protein 1 (Ngfrap1), transcript variant 1, mRNA [NM_009750]
B430218F22Rik	0,030631347	2,2607396	up	4 days neonate male adipose cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B430218F22 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK046645]
Repin1	0,01265794	2,2609184	down	replication initiator 1 (Repin1), transcript variant 5, mRNA [NM_175099]
Mfsd7c	0,020800658	2,2630265	down	major facilitator superfamily domain containing 7C (Mfsd7c), mRNA [NM_145447]
Tubgcp6	0,030452568	2,2657745	up	tubulin, gamma complex associated protein 6 (Tubgcp6), mRNA [NM_001163319]
2610021K21Rik	0,042159546	2,267561	up	RIKEN cDNA 2610021K21 gene (2610021K21Rik), mRNA [NM_030172]
Pcbd1	0,043549404	2,2684212	up	pterin 4 alpha carbinolamine dehydratase/dimerization cofactor of hepatocyte nuclear factor 1 alpha (TCF1) 1 (Pcbd1), mRNA [NM_025273]
Spata19	0,021443404	2,2704358	up	spermatogenesis associated 19 (Spata19), mRNA [NM_029299]
Tln2	0,001548129	2,2728503	down	taln 2 (Tln2), mRNA [NM_001081242]
Olfir732	0,047693085	2,273816	up	olfactory receptor 732 (Olfir732), mRNA [NM_146665]
4930523C07Rik	0,031854857	2,2756162	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430108H07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040601]
Fam40a	0,041264325	2,2767792	up	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630009A08 product:hypothetical Proline-rich region containing protein, full insert sequence. [AK035833]
Mad2l1	0,041467153	2,2771595	up	MAD2 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast) (Mad2l1), mRNA [NM_019499]
RbmX	0,015323586	2,2781155	down	RNA binding motif protein, X chromosome (RbmX), transcript variant 2, non-coding RNA [NR_029425]
Syt7	0,041930683	2,2782311	down	synaptotagmin VII (Syt7), transcript variant 3, mRNA [NM_173068]
Dnajc27	0,04143142	2,2798357	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 27 (Dnajc27), mRNA [NM_153082]
Ptpn21	0,016160559	2,280459	down	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 21 (Ptpn21), transcript variant 1, mRNA [NM_011877]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Oas1b	0,0030982	2,2818325	down	2'-5' oligoadenylate synthetase 1B (Oas1b), mRNA [NM_001083925]
Eif4e2	0,025397394	2,2819867	up	eukaryotic translation initiation factor 4E member 2 (Eif4e2), transcript variant 2, mRNA [NM_001039169]
Zfp106	0,031569257	2,2826426	down	zinc finger protein 106 (Zfp106), mRNA [NM_011743]
B930095M22Rik	0,010292538	2,2828116	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130040H19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048207]
	0,025035474	2,284082	up	"BC052405 Mapre1 protein {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (47%) [TC1706721]"
Dnajc28	0,010254373	2,286148	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 28 (Dnajc28), transcript variant 1, mRNA [NM_001099738]
Tarsl2	0,04297372	2,2862275	down	threonyl-tRNA synthetase-like 2 (Tarsl2), mRNA [NM_172310]
Nup98	0,037753165	2,286974	up	nucleoporin 98 (Nup98), mRNA [NM_022979]
Bak1	0,019224457	2,2873318	up	BCL2-antagonist/killer 1 (Bak1), mRNA [NM_007523]
Car13	0,04820429	2,2874045	up	carbonic anhydrase 13 (Car13), mRNA [NM_024495]
	0,013004494	2,2881837	up	"HUMRRL3A ribosomal protein L3 {Homo sapiens} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (15%) [TC1603713]"
Gmpr2	0,0352839	2,2893155	up	guanosine monophosphate reductase 2 (Gmpr2), mRNA [NM_177992]
Fgf7	0,045009132	2,289693	down	fibroblast growth factor 7 (Fgf7), mRNA [NM_008008]
Atp13a3	0,0101901	2,2900956	up	ATPase type 13A3 (Atp13a3), transcript variant 2, mRNA [NM_001128094]
2010003D24Rik	0,049196523	2,2906096	down	adult male small intestine cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2010003D24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK008061]
Oxtr	0,01904931	2,2917604	down	Mus sp. mRNA for oxytocin receptor, complete cds. [D86599]
	0,007151934	2,2924955	down	12 days embryo male wolffian duct includes surrounding region cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6720430F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032761]
Arl4a	0,012949033	2,2928045	down	ADP-ribosylation factor-like 4A (Arl4a), transcript variant 2, mRNA [NM_001039515]
Mdk	0,044010725	2,2940934	up	midkine (Mdk), transcript variant 1, mRNA [NM_010784]
	0,0382379	2,2947204	up	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030040M07 product:growth factor receptor bound protein 2-associated protein 1, full insert sequence. [AK050935]
Slamf9	0,03908598	2,2948475	up	SLAM family member 9 (Slamf9), mRNA [NM_029612]
Mettl21d	0,017130924	2,295638	up	methyltransferase like 21D (Mettl21d), mRNA [NM_001033236]
Myh14	0,013766116	2,2962892	down	myosin, heavy polypeptide 14 (Myh14), mRNA [NM_028021]
Stard13	0,015881348	2,2970822	down	STAR-related lipid transfer (START) domain containing 13 (Stard13), transcript variant 2, mRNA [NM_146258]
Pak2	0,020570403	2,2988586	up	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 2 (Pak2), mRNA [NM_177326]
Sh3tc2	0,004327121	2,3005662	down	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (Sh3tc2), mRNA [NM_172628]
Aprt	0,022482002	2,3043587	up	Mouse adenine phosphoribosyltransferase (APRT), complete cds. [M11310]
Serpina5	0,001850043	2,3051448	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 5 (Serpina5), mRNA [NM_172953]
Ebf3	0,032486692	2,3065963	down	early B-cell factor 3 (Ebf3), transcript variant 3, mRNA [NM_010096]
Arhgap44	0,006548522	2,3070598	down	Rho GTPase activating protein 44 (Arhgap44), transcript variant 2, mRNA [NM_175003]
Aipl1	0,04461256	2,311953	up	aryl hydrocarbon receptor-interacting protein-like 1 (Aipl1), mRNA [NM_053245]
Rgs19	0,048402037	2,3153186	up	regulator of G-protein signaling 19 (Rgs19), mRNA [NM_026446]
Lims1	0,007268169	2,3195305	up	LIM and senescent cell antigen-like domains 1 (Lims1), transcript variant 1, mRNA [NM_026148]
Ikzf2	0,029104931	2,3201127	down	IKAROS family zinc finger 2 (Ikzf2), mRNA [NM_011770]
Magoh	0,03134158	2,3214395	up	mago-nashi homolog, proliferation-associated (Drosophila) (Magoh), mRNA [NM_010760]
Txndc12	0,022074172	2,3215835	up	thioredoxin domain containing 12 (endoplasmic reticulum) (Txndc12), mRNA [NM_025334]
	0,048311286	2,3224468	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130078C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084033]
Polr3c	0,012140468	2,3287868	up	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide C (Polr3c),

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				mRNA [NM_028925]
Pgm2l1	0,04196807	2,328961	up	phosphoglucosyltransferase 2-like 1 (Pgm2l1), mRNA [NM_027629]
	0,022750726	2,3325713	down	"solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, phosphate carrier), member 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1353498] [ENSMUST00000163246]"
Paip1	0,04590884	2,3350012	up	polyadenylate binding protein-interacting protein 1 (Paip1), transcript variant 1, mRNA [NM_145457]
Cd4	5,25E-04	2,3371568	down	CD4 antigen (Cd4), mRNA [NM_013488]
	0,015983643	2,3403451	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130020N12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053478]
Id4	0,006267907	2,3433015	down	inhibitor of DNA binding 4 (Id4), mRNA [NM_031166]
Als2cl	0,03706799	2,3448894	up	ALS2 C-terminal like (Als2cl), transcript variant 3, mRNA [NM_146228]
	0,02914677	2,345191	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430069C21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034974]
Ap2s1	0,02751377	2,348106	up	adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit (Ap2s1), mRNA [NM_198613]
Krtap5-1	7,65E-04	2,349965	down	keratin associated protein 5-1 (Krtap5-1), mRNA [NM_015808]
Cks2	0,046008967	2,3504462	up	CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 (Cks2), mRNA [NM_025415]
Naa20	0,043280534	2,3520486	up	"N(alpha)-acetyltransferase 20, NatB catalytic subunit [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915127] [ENSMUST00000136330]"
Smtnl2	0,005650885	2,352175	down	smoothelin-like 2 (Smtnl2), mRNA [NM_177776]
8030498J20Rik	0,010116331	2,3547475	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130090F24 product:inferred: putative {Mus musculus}, full insert sequence. [AK081968]
Abca5	0,028074073	2,355796	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 5 (Abca5), mRNA [NM_147219]
Zbtb46	0,02506246	2,3572967	down	"zinc finger and BTB domain containing 46 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919397] [ENSMUST0000029106]"
Dgkb	0,03368652	2,357337	down	mRNA for mKIAA0718 protein. [AK122355]
Parp12	0,003948601	2,364901	up	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 12 (Parp12), mRNA [NM_172893]
	0,002083742	2,3665147	up	Mus musculus, clone IMAGE:4006890, mRNA, partial cds. [BC012698]
Fam19a1	0,014236602	2,3688378	up	family with sequence similarity 19, member A1 (Fam19a1), mRNA [NM_182808]
Smarcd3	0,031689856	2,3696947	down	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 3 (Smarcd3), mRNA [NM_025891]
Ccdc109b	0,002497182	2,374056	up	coiled-coil domain containing 109B (Ccdc109b), mRNA [NM_025779]
Cenpw	0,039864704	2,3748417	up	centromere protein W (Cenpw), mRNA [NM_001109747]
Lass6	0,048586156	2,3750553	up	LAG1 homolog, ceramide synthase 6 (Lass6), mRNA [NM_172856]
Rnf19b	0,01971165	2,3765347	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930534K13 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK015966]
	0,03943988	2,3773015	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430037E19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK085106]
Cryaa	0,020058984	2,3777435	up	crystallin, alpha A (Cryaa), mRNA [NM_013501]
	0,005970257	2,3793602	up	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430070C20 product:splicing factor 3b, subunit 1, full insert sequence. [AK040149]
Rbm20	0,046516154	2,3796785	down	RNA binding motif protein 20 (Rbm20), mRNA [NM_001170847]
Egf	0,017315723	2,380387	down	epidermal growth factor (Egf), mRNA [NM_010113]
Cks1b	0,024521293	2,3804119	up	CDC28 protein kinase 1b (Cks1b), mRNA [NM_016904]
2010109A12Rik	0,049114846	2,3812244	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 2010109A12 gene (2010109A12Rik), mRNA [XM_001473772]
	0,029804526	2,3813298	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130018N09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037434]
BB217526	0,04549075	2,3874445	up	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030051F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083592]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

	0,008291003	2,3886278	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930075O08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047488]
Trim2	0,005698303	2,3895333	down	"tripartite motif-containing 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1933163] [ENSMUST00000107691]"
Slc13a4	0,007977785	2,389583	down	solute carrier family 13 (sodium/sulfate symporters), member 4 (Slc13a4), mRNA [NM_172892]
Pan3	0,021203088	2,3912106	up	PAN3 polyA specific ribonuclease subunit homolog (S. cerevisiae) (Pan3), mRNA [NM_028291]
Epb4.111	0,03918836	2,3914855	up	erythrocyte protein band 4.1-like 1 (Epb4.111), transcript variant 2, mRNA [NM_001003815]
Klf17	0,043624282	2,391554	up	Kruppel-like factor 17 (Klf17), mRNA [NM_029416]
Rhpn2	0,011332565	2,3916614	down	rhophilin, Rho GTPase binding protein 2 (Rhpn2), mRNA [NM_027897]
Dab2	0,004372238	2,3951082	down	disabled homolog 2 (Drosophila) (Dab2), transcript variant 3, mRNA [NM_001037905]
Frat2	0,018028466	2,3957071	down	frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas 2 (Frat2), mRNA [NM_177603]
Hkdc1	0,045552358	2,3961182	up	hexokinase domain containing 1 (Hkdc1), mRNA [NM_145419]
E230008J23Rik	0,010429527	2,3961618	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230008J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053977]
Cav3	0,016274286	2,398693	down	caveolin 3 (Cav3), mRNA [NM_007617]
Ptpnj	0,005326893	2,3990152	up	protein tyrosine phosphatase, receptor type, J (Ptpnj), transcript variant 1, mRNA [NM_008982]
Ly6g6d	0,039409462	2,4003124	down	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D (Ly6g6d), mRNA [NM_033478]
5330437M03Rik	0,045197316	2,400621	up	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330437M03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030605]
Zfp26	0,038585704	2,4009762	up	zinc finger protein 26 (Zfp26), mRNA [NM_011753]
	0,031162972	2,4020114	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730014M21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042676]
Slc37a4	0,023363477	2,4021246	down	solute carrier family 37 (glucose-6-phosphate transporter), member 4 (Slc37a4), mRNA [NM_008063]
Bcas1	0,004779691	2,4021297	down	breast carcinoma amplified sequence 1 (Bcas1), transcript variant 1, mRNA [NM_029815]
Gpr155	0,001885128	2,405187	down	G protein-coupled receptor 155 (Gpr155), transcript variant 1, mRNA [NM_001190297]
5830432E09Rik	0,048365567	2,4077272	up	RIKEN cDNA 5830432E09 gene (5830432E09Rik), non-coding RNA [NR_015548]
4632411P08Rik	0,02786958	2,4094427	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 4632411P08 gene (4632411P08Rik), partial miscRNA [XR_106339]
Gng4	0,021926615	2,4105995	down	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4 (Gng4), mRNA [NM_010317]
St3gal5	0,014783622	2,410698	down	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5 (St3gal5), transcript variant 2, mRNA [NM_011375]
Dsg1b	0,042011745	2,4130118	down	desmoglein 1 beta (Dsg1b), mRNA [NM_181682]
Klk8	0,033750158	2,4137375	up	kallikrein related-peptidase 8 (Klk8), mRNA [NM_008940]
Ric8	0,016795851	2,4141634	up	NOD-derived CD11c +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F630223I02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK171093]
Apcdd1	0,029193712	2,4143987	down	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1 (Apcdd1), mRNA [NM_133237]
Rabepk	0,01882402	2,4166424	up	Rab9 effector protein with kelch motifs (Rabepk), mRNA [NM_145522]
E330013P04Rik	0,02533711	2,4167457	down	RIKEN cDNA E330013P04 gene (E330013P04Rik), non-coding RNA [NR_026942]
2310014H01Rik	0,010423474	2,4177265	up	RIKEN cDNA 2310014H01 gene (2310014H01Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_175242]
	0,04101381	2,4212148	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130071C16 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK038006]
Id4	0,048090924	2,421807	down	inhibitor of DNA binding 4 (Id4), mRNA [NM_031166]
Pbx1	0,029910687	2,4220595	down	pre B-cell leukemia transcription factor 1 (Pbx1), transcript variant a, mRNA [NM_183355]
Pde1a	0,029128183	2,4221897	down	phosphodiesterase 1A, calmodulin-dependent (Pde1a), transcript variant 2, mRNA [NM_016744]
Cbl	0,03425577	2,4271011	up	Casitas B-lineage lymphoma (Cbl), mRNA [NM_007619]
Ism1	0,043785635	2,4280581	down	isthmin 1 homolog (zebrafish) (Ism1), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_001126490]
Npm3	0,016105857	2,4299428	up	nucleoplasmin 3 (Npm3), mRNA [NM_008723]
Prr11	0,013218822	2,43281	up	proline rich 11 (Prr11), mRNA [NM_175563]
Elk3	0,006111244	2,4349823	up	ELK3, member of ETS oncogene family (Elk3), transcript variant 1, mRNA [NM_013508]
Lxn	0,04402785	2,435472	up	latexin (Lxn), mRNA [NM_016753]
Cspg5	0,024876999	2,4359875	down	chondroitin sulfate proteoglycan 5 (Cspg5), transcript variant 1, mRNA [NM_013884]
Pthr2	0,028571982	2,4387956	up	peptidyl-tRNA hydrolase 2 (Pthr2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_175004]
Zfp217	0,03552167	2,4414496	up	zinc finger protein 217 (Zfp217), transcript variant 1, mRNA [NM_001033299]
Gm3625	0,00727075	2,4451177	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830108H19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK172237]
5031410I06Rik	0,020909185	2,4475	up	RIKEN cDNA 5031410I06 gene (5031410I06Rik), mRNA [NM_207657]
	0,032393966	2,451497	up	12 days embryo male wolffian duct includes surrounding region cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6720406O06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032707]
Fam131a	0,011041408	2,451778	down	family with sequence similarity 131, member A (Fam131a), mRNA [NM_133778]
Mad2l1	0,03136334	2,4537897	up	mitotic checkpoint component Mad2 mRNA, complete cds. [U83902]
Pcdhb5	0,014766599	2,4549944	up	protocadherin beta 5 (Pcdhb5), mRNA [NM_053130]
Anubl1	0,04310411	2,457379	up	AN1, ubiquitin-like, homolog (Xenopus laevis) (Anubl1), mRNA [NM_001081317]
Dbx2	0,030999403	2,4595563	up	developing brain homeobox 2 (Dbx2), mRNA [NM_207533]
4933439F18Rik	0,00810124	2,4603913	down	RIKEN cDNA 4933439F18 gene (4933439F18Rik), mRNA [NM_025757]
Pdzm3	0,038551424	2,461126	down	PDZ domain containing RING finger 3 (Pdzm3), mRNA [NM_018884]
Bcl2l11	0,00490986	2,4614491	up	BCL2-like 11 (apoptosis facilitator) (Bcl2l11), transcript variant 1, mRNA [NM_207680]
Akr1cl	0,008579899	2,4664118	down	"aldo-keto reductase family 1, member C-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918111] [ENSMUST00000069142]"
Slfn5	0,046960283	2,4675224	down	schlafen 5 (Slfn5), mRNA [NM_183201]
1700008O03Rik	0,04288521	2,4679713	down	"RIKEN cDNA 1700008O03 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916599] [ENSMUST00000134535]"
Apobec3	0,034204394	2,4729233	up	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3 (Apobec3), transcript variant 2, mRNA [NM_030255]
Rhobtb1	0,013299271	2,4738915	down	Rho-related BTB domain containing 1 (Rhobtb1), mRNA [NM_001081347]
4930500G05Rik	0,032198656	2,4757867	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930500G05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015661]
Krtap5-2	0,027002752	2,475871	down	keratin associated protein 5-2 (Krtap5-2), mRNA [NM_027844]
Kcnj2	0,022472952	2,479285	down	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 2 (Kcnj2), mRNA [NM_008425]
Phyhip	0,017930351	2,4802985	down	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein (Phyhip), mRNA [NM_145981]
Prr11	0,04654114	2,4807036	up	proline rich 11 (Prr11), mRNA [NM_175563]
Ccbp2	0,019782977	2,4818647	down	chemokine binding protein 2 (Ccbp2), mRNA [NM_021609]
Susd1	0,034791507	2,4862192	up	"sushi domain containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651543] [ENSMUST00000136077]"
	6,10E-04	2,4867897	up	BB525528 RIKEN full-length enriched, 15 days embryo head cDNA clone D930027A11 3'. [BB525528]
Ednrb	0,010291345	2,4907115	down	endothelin receptor type B (Ednrb), transcript variant 1, mRNA [NM_007904]
4930517O19Rik	0,03408317	2,4908943	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930517O19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK015818]
Tbl2	0,04107189	2,4923859	up	transducin (beta)-like 2 (Tbl2), mRNA [NM_013763]
Agl	0,02821176	2,4932141	down	amylase-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase (Agl), mRNA [NM_001081326]
Krtap8-1	0,040791843	2,4934857	down	keratin associated protein 8-1 (Krtap8-1), mRNA [NM_010675]
Paqr7	0,010295659	2,494236	down	progesterone and adiponectin receptor family member VII (Paqr7), mRNA [NM_027995]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Usp26	0,022892136	2,4944093	down	ubiquitin specific peptidase 26 (Usp26), mRNA [NM_031388]
Aprt	0,009923821	2,4947731	up	adenine phosphoribosyl transferase (Aprt), mRNA [NM_009698]
Mdp1	0,042916033	2,4956973	up	magnesium-dependent phosphatase 1 (Mdp1), transcript variant 1, mRNA [NM_023397]
Ces2e	0,04371836	2,4959517	up	carboxylesterase 2E (Ces2e), transcript variant 1, mRNA [NM_172759]
Serpib9	0,03895603	2,499955	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 9 (Serpib9), mRNA [NM_009256]
Rora	0,03240636	2,501373	down	RAR-related orphan receptor alpha (Rora), mRNA [NM_013646]
	0,003127914	2,5021024	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930041J07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK047244]
D630037F22Rik	0,023041628	2,5078337	up	RIKEN cDNA D630037F22 gene (D630037F22Rik), mRNA [NM_001033385]
	0,038969126	2,5141006	up	"RIKEN cDNA 9930022D16 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2444178] [ENSMUST00000055404]"
Kbtbd13	0,041601293	2,5170188	down	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 13 (Kbtbd13), mRNA [NM_028974]
Cpn1	0,023514634	2,5178819	up	"carboxypeptidase N, polypeptide 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2135874] [ENSMUST00000131882]"
Abcc9	9,38E-04	2,5200176	down	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9 (Abcc9), transcript variant 2, mRNA [NM_021041]
	0,032617208	2,5203648	up	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530041M22 product:inferred: dJ1174N9.1 (novel protein with IBR domain) (Homo sapiens), full insert sequence. [AK040902]
Cacnb4	0,013092365	2,5223022	down	calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit (Cacnb4), transcript variant 1, mRNA [NM_001037099]
B330016D10Rik	0,005006163	2,5240965	down	RIKEN cDNA B330016D10 gene (B330016D10Rik), non-coding RNA [NR_030695]
Rtp4	0,00525348	2,52485	up	receptor transporter protein 4 (Rtp4), mRNA [NM_023386]
Mastl	0,028279955	2,5249424	up	microtubule associated serine/threonine kinase-like (Mastl), mRNA [NM_025979]
Kctd12	0,039651334	2,5277982	down	potassium channel tetramerisation domain containing 12 (Kctd12), mRNA [NM_177715]
Haus6	0,04362895	2,5278604	up	HAUS augmin-like complex, subunit 6 (Haus6), mRNA [NM_173400]
Gng2	0,013899373	2,52928	up	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 (Gng2), transcript variant 1, mRNA [NM_010315]
Fam20b	0,035035875	2,5327682	up	family with sequence similarity 20, member B (Fam20b), mRNA [NM_145413]
Kcne3	0,047010913	2,5351386	up	potassium voltage-gated channel, Isk-related subfamily, gene 3 (Kcne3), transcript variant 2, mRNA [NM_020574]
Ptger2	0,020237584	2,5367448	up	prostaglandin E receptor 2 (subtype EP2) (Ptger2), mRNA [NM_008964]
Kcne3	0,03793683	2,53691	up	potassium voltage-gated channel, Isk-related subfamily, gene 3 (Kcne3), transcript variant 2, mRNA [NM_020574]
Ccdc65	0,048626795	2,537672	up	coiled-coil domain containing 65 (Ccdc65), mRNA [NM_153518]
March3	0,008931869	2,5404665	down	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3 (March3), mRNA [NM_177115]
Gpm6a	9,59E-04	2,5417414	down	membrane glycoprotein M6=major CNS myelin protein PLP/DM20 homolog {clone M6a} [mice, brain, mRNA, 1272 nt]. [S65735]
Sacs	0,040671457	2,543664	down	"sacsin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1354724] [ENSMUST00000074447]"
Serpina3g	0,032179855	2,5466044	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3G (Serpina3g), mRNA [NM_009251]
Fam19a3	0,017360937	2,54793	down	family with sequence similarity 19, member A3 (Fam19a3), mRNA [NM_183224]
	0,002364814	2,5483801	down	"RIKEN cDNA 2810055G20 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919929] [ENSMUST00000170849]"
Slc1a1	0,045580443	2,548773	down	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1 (Slc1a1), mRNA [NM_009199]
C1galt1	0,008970515	2,5505142	up	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1 (C1galt1), mRNA [NM_052993]
Plk5	0,017176112	2,5526757	down	polo-like kinase 5 (Drosophila) (Plk5), mRNA [NM_183152]
Ppm1l	0,01730689	2,5528069	down	"protein phosphatase 1 (formerly 2C)-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2139740] [ENSMUST00000029355]"

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

4930449A18Rik	0,025100602	2,5571127	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930449A18 product:hypothetical alpha/beta-Hydrolases structure containing protein, full insert sequence. [AK015427]
Asb4	0,033270992	2,5592222	down	ankyrin repeat and SOCS box-containing 4 (Asb4), mRNA [NM_023048]
Rora	0,03243055	2,5597985	down	RAR-related orphan receptor alpha (Rora), mRNA [NM_013646]
Rcsd1	0,011460192	2,5622063	down	RCS domain containing 1 (Rcsd1), transcript variant 1, mRNA [NM_178593]
	0,034579054	2,5627365	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430539B01 product:perlecan (heparan sulfate proteoglycan 2), full insert sequence. [AK078248]
Klhc5	0,009069788	2,5658767	up	kelch domain containing 5 (Klhc5), mRNA [NM_001081237]
Dcp2	0,038147535	2,566341	up	DCP2 decapping enzyme homolog (S. cerevisiae) (Dcp2), mRNA [NM_027490]
Fam13a	0,028333664	2,56643	down	adult male adrenal gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B330013B20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046528]
1700019N12Rik	0,041022293	2,5669866	up	RIKEN cDNA 1700019N12 gene (1700019N12Rik), mRNA [NM_001039494]
Tpx2	0,03122816	2,567353	up	TPX2, microtubule-associated protein homolog (Xenopus laevis) (Tpx2), transcript variant 2, mRNA [NM_028109]
Klhl38	0,002418559	2,5677638	down	kelch-like 38 (Drosophila) (Klhl38), mRNA [NM_177755]
Tcte3	0,01626941	2,568756	up	t complex testis-specific protein (Tctex2) mRNA, t haplotype, complete cds. [U21674]
Otud1	0,017765258	2,5691586	down	OTU domain containing 1 (Otud1), mRNA [NM_027715]
Pde4d	0,026683643	2,5701866	down	phosphodiesterase 4D, cAMP specific (Pde4d), mRNA [NM_011056]
Zdhhc8	0,028897522	2,5728474	down	zinc finger, DHHC domain containing 8 (Zdhhc8), mRNA [NM_172151]
Acacb	0,009525025	2,5770674	down	acetyl-Coenzyme A carboxylase beta (Acacb), mRNA [NM_133904]
	0,048421208	2,5771744	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230345F19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046151]
Tcrg-V2	0,020182842	2,5797267	down	Murine mRNA for T-cell gamma gene. [X00697]
Prrg3	0,01600887	2,5800383	down	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 3 (transmembrane) (Prrg3), mRNA [NM_001081135]
Mtap4	0,021649295	2,5813143	down	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310009M23 product:microtubule-associated protein 4, full insert sequence. [AK019079]
Strn	0,04195268	2,5827024	down	"striatin, calmodulin binding protein [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1333757] [ENSMUST00000145910]"
LOC100504734	0,032616187	2,5828977	up	PREDICTED: hypothetical LOC100504734, transcript variant 3 (LOC100504734), partial miscRNA [XR_105305]
Stau2	0,011621628	2,5849435	down	staufer (RNA binding protein) homolog 2 (Drosophila) (Stau2), transcript variant 3, mRNA [NM_025303]
Chrdl2	0,008525522	2,5880466	down	chordin-like 2 (Chrdl2), mRNA [NM_133709]
Cmc1	0,03644529	2,5937324	up	COX assembly mitochondrial protein homolog (S. cerevisiae) (Cmc1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_026442]
Chst5	0,033635512	2,5939293	up	intestine N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase (I-GlcNAc-6-ST) mRNA, complete cds. [AF176840]
Lpin1	0,017857835	2,5946321	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Zbtb10	0,03383554	2,594928	down	zinc finger and BTB domain containing 10 (Zbtb10), mRNA [NM_177660]
	0,037160594	2,596534	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430069E03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034975]
	0,034763224	2,5985632	up	"RIKEN cDNA A530013C23 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3041178] [ENSMUST00000141923]"
1700012B09Rik	0,045385044	2,599792	up	RIKEN cDNA 1700012B09 gene (1700012B09Rik), mRNA [NM_029306]
Cyp2d22	0,026788209	2,6000638	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930036L18 product:cytochrome P450, family 2, subfamily d, polypeptide 22, full insert sequence. [AK086555]
Tmem25	0,011668874	2,6013312	down	transmembrane protein 25 (Tmem25), mRNA [NM_027865]
Cfl2	0,025336914	2,6014438	down	cofilin 2, muscle (Cfl2), mRNA [NM_007688]
Adat3	0,016615871	2,6038296	up	adenosine deaminase, tRNA-specific 3, TAD2 homolog (S.

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				cerevisiae) (Adat3), mRNA [NM_001100606]
Nebi	8,31E-04	2,6055095	down	"nebullette [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921353] [ENSMUST00000130725]"
	0,019626105	2,6063795	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130050D22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051462]
Cobl	0,037567865	2,606387	down	cordon-bleu (Cobl), mRNA [NM_172496]
Ncapg	0,043677125	2,6118884	up	non-SMC condensin I complex, subunit G (Ncapg), mRNA [NM_019438]
Srr	0,004330692	2,6143985	down	adult male kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:0610015N12 product:serine racemase, full insert sequence. [AK002636]
LOC100045796	0,038243495	2,6163375	up	PREDICTED: cysteine desulfurase, mitochondrial-like (LOC100045796), mRNA [XM_001474949]
Gda	0,017209591	2,6181877	up	guanine deaminase (Gda), mRNA [NM_010266]
Trim6	0,020926101	2,6198063	up	tripartite motif-containing 6 (Trim6), mRNA [NM_001013616]
March2	0,04836213	2,6219845	down	membrane-associated ring finger (C3HC4) 2 (March2), mRNA [NM_145486]
Fam64a	0,017575383	2,6258378	up	family with sequence similarity 64, member A (Fam64a), mRNA [NM_144526]
	0,011351037	2,6275604	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530096I22 product:slit homolog 3 (Drosophila), full insert sequence. [AK035727]
Hist3h2bb-ps	0,022524431	2,6305704	up	histone cluster 3, H2bb, pseudogene (Hist3h2bb-ps), mRNA [NM_206882]
Postn	0,040852115	2,631098	up	"periostin, osteoblast specific factor [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926321] [ENSMUST00000145036]"
	0,040502913	2,6311028	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830010J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089720]
Cand2	0,03347079	2,6445851	down	cullin-associated and neddylation-dissociated 2 (putative) (Cand2), mRNA [NM_025958]
Gdf1	0,022172278	2,645458	down	growth differentiation factor 1 (Gdf1), transcript variant 2, mRNA [NM_008107]
Limch1	0,033296555	2,6454625	down	LIM and calponin homology domains 1 (Limch1), mRNA [NM_001001980]
	0,042271286	2,6458948	up	"dynein, axonemal, heavy chain 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2683040] [ENSMUST00000046993]"
Foxk1	0,035665445	2,647976	up	forkhead box K1 (Foxk1), mRNA [NM_199068]
Clk4	0,04256832	2,6480129	down	CDC like kinase 4 (Clk4), mRNA [NM_007714]
Hook3	0,03896946	2,6482215	down	hook homolog 3 (Drosophila) (Hook3), mRNA [NM_207659]
4930547N16Rik	0,048174687	2,649763	up	RIKEN cDNA 4930547N16 gene (4930547N16Rik), mRNA [NM_029249]
2610002M06Rik	0,009190061	2,6537108	up	RIKEN cDNA 2610002M06 gene (2610002M06Rik), mRNA [NM_025921]
Tslp	0,040687114	2,6541855	up	thymic stromal lymphopoietin (Tslp), transcript variant 1, mRNA [NM_021367]
	0,025689317	2,6553686	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130020F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081483]
Oip5	0,046401314	2,6587417	up	Opa interacting protein 5 (Oip5), mRNA [NM_001042653]
Exosc1	0,03557819	2,664139	up	exosome component 1 (Exosc1), transcript variant 1, mRNA [NM_025644]
Bves	0,007315856	2,6649194	down	blood vessel epicardial substance (Bves), mRNA [NM_024285]
	0,019511506	2,6672328	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830002G03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089570]
Mpdz	0,013694134	2,6717155	down	multiple PDZ domain protein (Mpdz), mRNA [NM_010820]
	0,047090746	2,6744914	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030005N15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047664]
Pik3c2g	0,030254845	2,67475	down	phosphatidylinositol 3-kinase, C2 domain containing, gamma polypeptide (Pik3c2g), transcript variant 1, mRNA [NM_207683]
Trim2	0,006187169	2,6775203	down	"tripartite motif-containing 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1933163] [ENSMUST00000107691]"
Muc16	0,046950947	2,6777225	up	"mucin 16 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920982] [ENSMUST00000034653]"
	0,005371171	2,6790552	down	"zinc finger and BTB domain containing 20 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1929213] [ENSMUST00000033479]"
A430084P05Rik	0,015997576	2,679463	up	RIKEN cDNA A430084P05 gene (A430084P05Rik), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_001045526]
Ssfa2	0,025613071	2,682063	down	sperm specific antigen 2 (Ssfa2), mRNA [NM_080558]
Nfe2l2	0,020109028	2,682735	up	"nuclear factor, erythroid derived 2, like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:108420] [ENSMUST00000152371]"
Bad	0,036939986	2,6851034	up	BCL2-associated agonist of cell death (Bad), mRNA [NM_007522]
Cda	0,027502326	2,6862912	up	cytidine deaminase (Cda), mRNA [NM_028176]
Adck3	0,044455703	2,6865435	down	aarF domain containing kinase 3 (Adck3), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_023341]
Cacna1c	0,043444935	2,686699	up	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit (Cacna1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001159533]
	0,001414988	2,6878245	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030004D12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086839]
	0,049747568	2,6883118	up	"RIKEN cDNA 1700082M22 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920784] [ENSMUST00000067136]"
Gng2	0,006608087	2,6900942	up	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 (Gng2), transcript variant 1, mRNA [NM_010315]
Slc2a4	0,022323824	2,6921234	down	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4 (Slc2a4), mRNA [NM_009204]
Fbxo41	0,029032938	2,692561	up	F-box protein 41 (Fbxo41), mRNA [NM_001001160]
	0,02781203	2,6947446	down	"MUSCNCG cGMP-gated cation channel protein {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (5%) [TC1646491]"
	0,02760609	2,6948924	down	"regulating synaptic membrane exocytosis 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2152971] [ENSMUST00000164877]"
Neo1	0,02237329	2,7018383	down	neogenin (Neo1), transcript variant 1, mRNA [NM_008684]
Adam12	0,036355846	2,7026882	up	a disintegrin and metalloproteinase domain 12 (meltrin alpha) (Adam12), mRNA [NM_007400]
Sybu	0,02682999	2,7029626	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C630001F02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK049811]
Chd9	0,042478308	2,713534	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130020N16 product:CDNA FLJ12178 FIS, CLONE MAMMA1000731, WEAKLY SIMILAR TO CHROMODOMAIN-HELICASE-DNA-BINDING PROTEIN 1 homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK047903]
	0,03607067	2,7169285	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930050H18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086770]
2310046A06Rik	0,041241642	2,7170873	down	RIKEN cDNA 2310046A06 gene (2310046A06Rik), mRNA [NM_027150]
Akap6	0,011996144	2,7176816	down	A kinase (PRKA) anchor protein 6 (Akap6), mRNA [NM_198111]
Cnot7	0,022658583	2,719062	up	CCR4-NOT transcription complex, subunit 7 (Cnot7), mRNA [NM_011135]
Cdkn3	0,02950044	2,7206383	up	cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (Cdkn3), mRNA [NM_028222]
Trps1	0,022724299	2,721499	up	atypical GATA protein TRPS1 (Trps1) mRNA, complete cds. [AF346836]
Neurl1a	0,018484995	2,722934	down	neuralized homolog 1A (Drosophila) (Neurl1a), transcript variant 1, mRNA [NM_021360]
	0,027953146	2,723474	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730089O22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043378]
Bcl2l11	0,022697926	2,7253947	up	"BCL2-like 11 (apoptosis facilitator) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1197519] [ENSMUST00000129206]"
Aldob	0,039946802	2,726895	up	aldolase B, fructose-bisphosphate (Aldob), mRNA [NM_144903]
Arpp21	0,018615337	2,7271852	down	cyclic AMP-regulated phosphoprotein, 21 (Arpp21), transcript variant 2, mRNA [NM_033264]
Tctn3	0,014221647	2,7281313	up	"tectonic family member 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914840] [ENSMUST00000135795]"
Ube2l6	0,0442662	2,7335925	up	ubiquitin-conjugating enzyme E2L 6 (Ube2l6), mRNA [NM_019949]
Ly6g5c	0,038672794	2,7336361	up	lymphocyte antigen 6 complex, locus G5C (Ly6g5c), mRNA [NM_148947]
Erc2	0,016408525	2,7345707	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430531D06 product:similar to ELKS [Homo sapiens], full insert sequence. [AK032385]
Sobp	0,016217798	2,7347877	down	sine oculis-binding protein homolog (Drosophila) (Sobp), mRNA [NM_175407]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Lrrc4	0,010572189	2,7386692	up	leucine rich repeat containing 4 (Lrrc4), mRNA [NM_138682]
Edn3	0,010860428	2,7395086	down	endothelin 3 (Edn3), mRNA [NM_007903]
Tmod4	0,022523267	2,7424536	down	tropomodulin 4 (Tmod4), mRNA [NM_016712]
Pik3r1	0,006586949	2,7426808	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA [NM_001077495]
	0,02956579	2,7428524	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230304K20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045690]
Xiap	0,026200011	2,742949	up	X-linked inhibitor of apoptosis (Xiap), mRNA [NM_009688]
Lasp1	0,034767773	2,7430098	up	LIM and SH3 protein 1 (Lasp1), mRNA [NM_010688]
	0,019491162	2,7442865	down	"RIKEN cDNA 1110003O08 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923541] [ENSMUST00000059018]"
Tspan8	0,008259011	2,7450278	down	tetraspanin 8 (Tspan8), transcript variant 1, mRNA [NM_146010]
Zfp369	0,03411611	2,745305	down	"zinc finger protein 369 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2176229] [ENSMUST00000125510]"
Psg16	0,008658521	2,7485735	up	pregnancy specific glycoprotein 16 (Psg16), mRNA [NM_007676]
Ssxb3	0,016991433	2,752054	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 3 (Ssxb3), mRNA [NM_198898]
Defb14	0,026224785	2,7525017	up	defensin beta 14 (Defb14), mRNA [NM_183026]
Pla2g5	0,03198586	2,7535188	down	phospholipase A2, group V (Pla2g5), transcript variant 2, mRNA [NM_011110]
Dnajc10	0,03476632	2,755861	up	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 10 (Dnajc10), mRNA [NM_024181]
Gm16495	0,04193555	2,7559905	up	PREDICTED: predicted gene 16495 (Gm16495), miscRNA [XR_104649]
Adrb1	0,02347618	2,7564046	down	adrenergic receptor, beta 1 (Adrb1), mRNA [NM_007419]
Ttc25	0,012723826	2,7589426	down	tetratricopeptide repeat domain 25 (Ttc25), mRNA [NM_028918]
Cngb3	0,018691456	2,7603989	up	cyclic nucleotide gated channel beta 3 (Cngb3), mRNA [NM_013927]
Golga4	0,032356553	2,761653	down	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 4 (Golga4), mRNA [NM_018748]
Tmem38b	0,040604904	2,7617476	down	transmembrane protein 38B (Tmem38b), mRNA [NM_028053]
Khdc1c	0,023353947	2,7635674	down	KH domain containing 1C (Khdc1c), mRNA [NM_001033904]
Abca5	0,023755701	2,7646368	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 5 (Abca5), mRNA [NM_147219]
Myoc	0,04638164	2,765148	down	myocilin (Myoc), mRNA [NM_010865]
Trpc3	0,014319901	2,7654686	down	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 3 (Trpc3), mRNA [NM_019510]
	0,014405407	2,769216	down	"von Willebrand factor A domain containing 3B [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918103] [ENSMUST00000027289]"
Dll3	0,025217714	2,773106	up	delta-like 3 (Drosophila) (Dll3), mRNA [NM_007866]
Abcb4	0,012026852	2,7749398	down	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4 (Abcb4), mRNA [NM_008830]
Igdcc3	0,026008999	2,7774084	up	putative neuronal cell adhesion molecule (Punc) mRNA, partial cds, alternatively spliced. [AF236125]
Capzb	0,018287102	2,7780197	up	"capping protein (actin filament) muscle Z-line, beta [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:104652] [ENSMUST00000156760]"
Hsd3b2	0,008317054	2,7820296	down	hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 2 (Hsd3b2), mRNA [NM_153193]
Igf2	0,00346214	2,7841394	down	insulin-like growth factor 2 (Igf2), transcript variant 1, mRNA [NM_010514]
Dis3	0,016534796	2,784166	up	DIS3 mitotic control homolog (S. cerevisiae) (Dis3), mRNA [NM_028315]
Klhl23	0,007235213	2,7846365	down	kelch-like 23 (Drosophila) (Klhl23), mRNA [NM_177784]
Prrx1	0,03046878	2,7851524	down	paired related homeobox 1 (Prrx1), transcript variant 2, mRNA [NM_175686]
Rbmxl2	0,03151084	2,785901	down	RNA binding motif protein, X-linked-like 2 (Rbmxl2), mRNA [NM_029660]
	0,025894446	2,7889733	up	"RIKEN cDNA 5330430P22 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915441] [ENSMUST00000140736]"
	0,04187484	2,791618	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230052G08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038647]
Nudt10	0,001015784	2,8037467	down	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 10 (Nudt10), mRNA [NM_001031664]
Adig	0,031987865	2,805425	up	adipogenin (Adig), mRNA [NM_145635]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Pcdhb15	0,003190146	2,8056688	up	protocadherin beta 15 (Pcdhb15), mRNA [NM_053140]
Ildr2	0,019557694	2,8088171	down	immunoglobulin-like domain containing receptor 2 (Ildr2), mRNA [NM_001164528]
	0,044210542	2,8105376	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830011C06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK156187]
N28178	0,032683328	2,811639	down	"expressed sequence N28178 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2140712] [ENSMUST00000107976]"
Sema3c	0,033286035	2,8150709	down	"sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107557] [ENSMUST00000170348]"
Tbx15	0,005990222	2,8151867	down	T-box 15 (Tbx15), mRNA [NM_009323]
Resp18	0,038567558	2,8156817	up	regulated endocrine-specific protein 18 (Resp18), mRNA [NM_009049]
Cacna2d4	0,018520894	2,81758	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730412N02 product:hypothetical von Willebrand factor type A domain containing protein, full insert sequence. [AK030723]
Mmp9	0,03343481	2,8192842	up	matrix metalloproteinase 9 (Mmp9), mRNA [NM_013599]
Cyp7a1	0,045230035	2,8232863	up	cytochrome P450, family 7, subfamily a, polypeptide 1 (Cyp7a1), mRNA [NM_007824]
	0,039120093	2,8300784	down	0 day neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4631429I09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028486]
Defb41	0,042325504	2,8301187	up	defensin beta 41 (Defb41), mRNA [NM_183124]
Amhr2	0,023648946	2,8340628	up	anti-Mullerian hormone type 2 receptor (Amhr2), mRNA [NM_144547]
Clcf1	0,017203895	2,8345332	up	cardiotrophin-like cytokine factor 1 (Clcf1), mRNA [NM_019952]
Ap2s1	0,047435626	2,8381414	up	adaptor-related protein complex 2, sigma 1 subunit (Ap2s1), mRNA [NM_198613]
Cgnl1	0,012187911	2,8407123	down	cingulin-like 1 (Cgnl1), mRNA [NM_026599]
Irgm1	0,00962907	2,8423667	up	"immunity-related GTPase family M member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107567] [ENSMUST00000147151]"
Gprasp1	0,041607894	2,843281	down	G protein-coupled receptor associated sorting protein 1 (Gprasp1), transcript variant 1, mRNA [NM_026081]
Cdk6	0,04595995	2,845367	up	cyclin-dependent kinase 6 (Cdk6), mRNA [NM_009873]
	0,033088755	2,846642	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030012B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021069]
Ripk3	2,64E-04	2,8488996	up	receptor-interacting serine-threonine kinase 3 (Ripk3), transcript variant 1, mRNA [NM_019955]
6430571L13Rik	0,042695377	2,8500838	down	RIKEN cDNA 6430571L13 gene (6430571L13Rik), mRNA [NM_175486]
Aig1	0,004247377	2,8521237	up	androgen-induced 1 (Aig1), mRNA [NM_025446]
Slitrk1	0,02492184	2,8529253	up	SLIT and NTRK-like family, member 1 (Slitrk1), mRNA [NM_199065]
Ssxb1	0,025115242	2,8542352	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 1 (Ssxb1), mRNA [NM_026492]
BC068157	0,016946545	2,8589785	up	cDNA sequence BC068157 (BC068157), mRNA [NM_207203]
Cecr2	0,010079133	2,8602703	down	cat eye syndrome chromosome region, candidate 2 homolog (human) (Cecr2), mRNA [NM_001128151]
	0,001799832	2,861027	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530035J10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035413]
Nrxn1	0,042320725	2,8626559	down	neurexin I (Nrxn1), transcript variant 1, mRNA [NM_020252]
Vsnl1	0,027929312	2,864065	up	visinin-like 1 (Vsnl1), mRNA [NM_012038]
A930038C07Rik	0,019212542	2,864367	up	RIKEN cDNA A930038C07 gene (A930038C07Rik), mRNA [NM_172399]
Mpdz	0,007345631	2,864671	down	multiple PDZ domain protein (Mpdz), mRNA [NM_010820]
E2f3	0,010045771	2,865093	up	E2F transcription factor 3 (E2f3), mRNA [NM_010093]
Hrasls	0,025403425	2,8676085	down	HRAS-like suppressor (Hrasls), mRNA [NM_013751]
Glt8d2	0,029077847	2,871458	down	glycosyltransferase 8 domain containing 2 (Glt8d2), mRNA [NM_029102]
Rcsd1	0,004875506	2,8725955	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830463J03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030934]
Vmn1r65	0,036230925	2,8746538	up	vomeroneasal 1 receptor 65 (Vmn1r65), mRNA [NM_030738]
Tmprss11f	0,015482156	2,8800316	down	transmembrane protease, serine 11f (Tmprss11f), mRNA [NM_178730]
Osbpl8	0,022738181	2,8803873	up	oxysterol binding protein-like 8 (Osblp8), transcript variant 1,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				mRNA [NM_175489]
Polk	0,041335203	2,8806195	up	polymerase (DNA directed), kappa (Polk), mRNA [NM_012048]
Gm9693	0,027223835	2,8811724	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730059C15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043138]
	0,019581154	2,8820064	up	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530030B13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079207]
B230369F24Rik	0,03696196	2,8836668	up	adult pancreas islet cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C820011M03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050536]
Ank1	0,010310691	2,8847475	down	ankyrin 1, erythroid (Ank1), transcript variant 2, mRNA [NM_031158]
	0,045147542	2,8852637	up	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530047C13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049762]
Cenpa	0,02619354	2,8855515	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130306P06 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK165029]
Gm16499	0,017897869	2,8869164	down	hypothetical protein LOC100049166, mRNA (cDNA clone IMAGE:3967858), partial cds. [BC006619]
Svopl	0,039794624	2,891516	down	"SV2 related protein homolog (rat)-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2444335] [ENSMUST00000040486]"
Obsl1	0,016225493	2,894614	down	obscurin-like 1 (Obsl1), mRNA [NM_178884]
	0,014677065	2,8995266	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C920016N10 product:CAMP-DEPENDENT 3',5'-CYCLIC PHOSPHODIESTERASE 4D (EC 3.1.4.17) (DPDE3) homolog [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK083355]
Fndc5	0,04267069	2,9051661	down	fibronectin type III domain containing 5 (Fndc5), mRNA [NM_027402]
Cap2	0,040693246	2,9053466	down	CAP, adenylate cyclase-associated protein, 2 (yeast) (Cap2), mRNA [NM_026056]
Gja5	0,003950373	2,9057462	down	"gap junction protein, alpha 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95716] [ENSMUST00000107064]"
Sox6	0,02050807	2,9063087	down	SRY-box containing gene 6 (Sox6), transcript variant 1, mRNA [NM_011445]
Npr1	0,028795274	2,9066768	down	natriuretic peptide receptor 1 (Npr1), mRNA [NM_008727]
Abp1	0,04951359	2,9137218	up	amiloride binding protein 1 (amine oxidase, copper-containing) (Abp1), transcript variant 3, mRNA [NM_029638]
Pfn2	0,014667583	2,9159737	down	profilin 2 (Pfn2), mRNA [NM_019410]
	0,031338967	2,9176903	up	"RIKEN cDNA 1700112J05 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3696786] [ENSMUST00000129353]"
	0,001521684	2,9191632	down	601098206F1 NCI_CGAP_Mam5 cDNA clone IMAGE:3496848 5'. [BE307515]
Ywhaq	0,039727047	2,91982	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130046D12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037746]
Pard3b	0,038985617	2,9212914	up	par-3 partitioning defective 3 homolog B (C. elegans) (Pard3b), mRNA [NM_001081050]
Hoxc8	0,013802984	2,9222383	down	homeobox C8 (Hoxc8), mRNA [NM_010466]
Epdr1	0,03261007	2,9231334	down	ependymin related protein 1 (zebrafish) (Epdr1), mRNA [NM_134065]
Tbx15	0,031704504	2,9281719	down	T-box 15 (Tbx15), mRNA [NM_009323]
Ptges	0,044525873	2,9314342	up	prostaglandin E synthase (Ptges), mRNA [NM_022415]
Hist1h2bm	0,03575303	2,9325366	up	histone cluster 1, H2bm (Hist1h2bm), mRNA [NM_178200]
1700012B09Rik	0,027678574	2,935302	up	RIKEN cDNA 1700012B09 gene (1700012B09Rik), mRNA [NM_029306]
Znhit1	0,03843823	2,9353497	up	zinc finger, HIT domain containing 1 (Znhit1), mRNA [NM_027318]
Kat2b	9,68E-04	2,9395797	down	K(lysine) acetyltransferase 2B (Kat2b), transcript variant 1, mRNA [NM_020005]
Dcp2	0,0126083	2,940843	up	DCP2 decapping enzyme homolog (S. cerevisiae) (Dcp2), mRNA [NM_027490]
Crhr2	0,007055395	2,9419572	down	corticotropin releasing hormone receptor 2 (Crhr2), mRNA [NM_009953]
	0,01744651	2,9431844	down	"RIKEN cDNA 1700095A21 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914774] [ENSMUST00000145269]"
	0,014902141	2,9432502	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130009D18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037345]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Hist1h2bk	0,028617382	2,9482684	up	histone cluster 1, H2bk (Hist1h2bk), mRNA [NM_175665]
Trim6	0,012877055	2,9484565	up	tripartite motif-containing 6 (Trim6), mRNA [NM_001013616]
Olfr434	0,012138788	2,9484627	up	olfactory receptor 434 (Olfr434), mRNA [NM_146369]
Ccdc93	0,03269316	2,950248	up	coiled-coil domain containing 93 (Ccdc93), transcript variant 3, mRNA [NM_029955]
Fabp5	0,026227068	2,9507158	up	M.musculus mal1 mRNA for keratinocyte lipid-binding protein. [X70100]
	0,036569305	2,9524293	up	"BUD31 homolog (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2141291] [ENSMUST00000161974]"
Rgs9bp	0,013958487	2,9529078	down	regulator of G-protein signalling 9 binding protein (Rgs9bp), mRNA [NM_145840]
Fgf9	0,044355094	2,9547944	down	fibroblast growth factor 9 (Fgf9), mRNA [NM_013518]
9030612E09Rik	0,04497692	2,9562333	down	RIKEN cDNA 9030612E09 gene (9030612E09Rik), mRNA [NM_172419]
LOC100503436	0,018458871	2,9576454	down	PREDICTED: hypothetical LOC100503436 (LOC100503436), partial miscRNA [XR_106017]
Ttc39b	0,04422317	2,9585967	up	tetratricopeptide repeat domain 39B (Ttc39b), mRNA [NM_027238]
Klhl23	0,005290749	2,9626615	down	kelch-like 23 (Drosophila) (Klhl23), mRNA [NM_177784]
	0,01968748	2,9651976	down	"predicted gene 5919 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3645715] [ENSMUST00000170510]"
Phkb	0,002713373	2,9664574	down	phosphorylase kinase beta (Phkb), mRNA [NM_199446]
Ssxb2	0,018947644	2,9687748	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 2 (Ssxb2), transcript variant 1, mRNA [NM_001001450]
Fut2	0,009114574	2,9715185	down	fucosyltransferase 2 (Fut2), mRNA [NM_018876]
Hspa12a	0,020890754	2,9719045	down	heat shock protein 12A (Hspa12a), mRNA [NM_175199]
Hba-a2	0,040112164	2,9728162	up	Mouse alpha-globin mRNA. [M10466]
Slpi	0,036250886	2,973145	up	secretory leukocyte peptidase inhibitor (Slpi), mRNA [NM_011414]
Dtna	0,013653645	2,9753757	down	dystrobrevin alpha (Dtna), transcript variant 1, mRNA [NM_207650]
C4bp-ps1	0,047968756	2,9754474	down	complement component 4 binding protein, pseudogene 1 (C4bp-ps1), non-coding RNA [NR_028304]
Rnf150	0,039562702	2,9759626	down	ring finger protein 150 (Rnf150), mRNA [NM_177378]
5033428I22Rik	0,035677712	2,9781513	up	11 days pregnant adult female ovary and uterus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5033428I22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017203]
	0,014068153	2,978265	down	O70259_MOUSE (O70259) Voltage-gated potassium channel Kv1.7, complete [TC1589973]
	0,020440718	2,9784102	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732457O16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK076354]
Kcna6	0,01564851	2,9817262	down	potassium voltage-gated channel, shaker-related, subfamily, member 6 (Kcna6), mRNA [NM_013568]
	0,047172274	2,9820168	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930006E16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080995]
	0,04502067	2,9858277	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630043E07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041872]
Mmp9	0,026155189	2,992536	up	matrix metalloproteinase 9 (Mmp9), mRNA [NM_013599]
Olfr830	0,031145765	2,9968324	up	olfactory receptor 830 (Olfr830), mRNA [NM_146566]
Hoxd1	0,044740073	2,9987264	up	homeobox D1 (Hoxd1), mRNA [NM_010467]
Cd8a	0,025485812	3,0033062	up	CD8 antigen, alpha chain (Cd8a), transcript variant 1, mRNA [NM_001081110]
Ptger3	0,04160195	3,0057611	down	prostaglandin E receptor 3 (subtype EP3) (Ptger3), mRNA [NM_011196]
Fam57b	0,025362732	3,0091634	down	family with sequence similarity 57, member B (Fam57b), transcript variant 2, mRNA [NM_026884]
Itga1	0,016059913	3,009497	up	integrin alpha 1 (Itga1), mRNA [NM_001033228]
B3gat1	0,001831017	3,0113811	up	beta-1,3-glucuronyltransferase 1 (glucuronosyltransferase P) (B3gat1), mRNA [NM_029792]
Cgnl1	0,01996879	3,0139894	down	cingulin-like 1 (Cgnl1), mRNA [NM_026599]
Lmod1	0,02148749	3,014502	down	leiomodulin 1 (smooth muscle) (Lmod1), mRNA [NM_053106]
Uevld	0,047890775	3,015606	up	"UEV and lactate/malate dehydrogenase domains [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1860490] [ENSMUST00000125026]"
Lbh	0,012600418	3,018133	down	limb-bud and heart (Lbh), mRNA [NM_029999]
Slfn4	0,033636056	3,018878	up	schlafen 4 (Slfn4), mRNA [NM_011410]
	0,045963503	3,01888	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430044C01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034829]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Art1	0,025934642	3,02186	down	ADP-ribosyltransferase 1 (Art1), mRNA [NM_009710]
Ephb1	0,010204645	3,022236	down	Eph receptor B1 (Ephb1), transcript variant 1, mRNA [NM_173447]
Tcte2	0,021001812	3,0223417	up	t-complex-associated testis expressed 2 (Tcte2), mRNA [NM_022311]
Hist1h2ac	0,025770506	3,0225475	up	histone cluster 1, H2ac (Hist1h2ac), mRNA [NM_178189]
Fkbp11	0,048842873	3,0229974	up	FK506 binding protein 11 (Fkbp11), mRNA [NM_024169]
Jmjd1c	0,043998063	3,0231287	up	jumonji domain containing 1C (Jmjd1c), transcript variant 1, mRNA [NM_207221]
Rorc	0,004867765	3,0233095	down	RAR-related orphan receptor gamma (Rorc), mRNA [NM_011281]
Anln	0,03969888	3,0250466	up	anillin, actin binding protein (Anln), mRNA [NM_028390]
Tes	1,73E-04	3,0256844	up	testis derived transcript (Tes), mRNA [NM_207176]
Cdx1	0,044933517	3,0258398	up	caudal type homeobox 1 (Cdx1), mRNA [NM_009880]
4930515G01Rik	0,0158818	3,026422	up	RIKEN cDNA 4930515G01 gene (4930515G01Rik), non-coding RNA [NR_027872]
Sssca1	0,04942486	3,029696	up	Sjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1 homolog (human) (Sssca1), mRNA [NM_020491]
	0,023796884	3,0310352	down	adult male gall bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:G630040L17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK090299]
B230206H07Rik	0,035274517	3,032289	up	RIKEN cDNA B230206H07 gene (B230206H07Rik), non-coding RNA [NR_033532]
	0,04895874	3,0363476	up	"CD28 antigen [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88327] [ENSMUST00000153207]"
Ssx9	0,016270198	3,0398986	down	synovial sarcoma, X breakpoint 9 (Ssx9), mRNA [NM_199063]
Scn3b	0,030371465	3,0413914	down	sodium channel, voltage-gated, type III, beta (Scn3b), transcript variant 1, mRNA [NM_153522]
Iqgap2	0,019067103	3,0496504	down	IQ motif containing GTPase activating protein 2 (Iqgap2), mRNA [NM_027711]
2810403A07Rik	0,005041125	3,0500755	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130056K12 product:A430106P18Rik protein (Hypothetical proline-rich region containing protein), full insert sequence. [AK164337]
Hoxa5	0,022142256	3,0502017	down	homeobox A5 (Hoxa5), mRNA [NM_010453]
Slc25a12	0,040558785	3,0507517	down	"solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, Aralar), member 12 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926080] [ENSMUST00000151937]"
Gpr128	0,043025963	3,0509403	up	G protein-coupled receptor 128 (Gpr128), mRNA [NM_172825]
Rpl22l1	0,006785297	3,0528567	down	NOD-derived CD11c +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F630101B20 product:similar to 60S ribosomal protein L22 (Heparin binding protein HBp15) [Mus musculus], full insert sequence. [AK170359]
Ddx58	0,011112364	3,0538979	up	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58 (Ddx58), mRNA [NM_172689]
Slfn3	0,04204464	3,0552495	up	schlafen 3 (Slfn3), mRNA [NM_011409]
	0,031307574	3,0568032	up	"RIKEN cDNA 4933425H06 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914010] [ENSMUST00000154167]"
Rabgap1	0,039108057	3,0578036	down	RAB GTPase activating protein 1 (Rabgap1), transcript variant 2, mRNA [NM_001033960]
Dtna	0,007743794	3,0581923	down	dystrobrevin alpha (Dtna), transcript variant 1, mRNA [NM_207650]
D17H6S56E-3	0,023849173	3,0606906	down	DNA segment, Chr 17, human D6S56E 3 (D17H6S56E-3), mRNA [NM_138582]
Rps6kl1	0,009697159	3,0635564	down	ribosomal protein S6 kinase-like 1 (Rps6kl1), mRNA [NM_146244]
Krtap4-7	0,032046836	3,0635738	down	keratin associated protein 4-7 (Krtap4-7), mRNA [NM_029613]
Abca4	0,04019798	3,075456	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4 (Abca4), mRNA [NM_007378]
Kat2b	0,002593305	3,0759408	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430068B20 product:p300/CBP-associated factor, full insert sequence. [AK079789]
Myot	0,044462655	3,076121	down	myotilin (Myot), mRNA [NM_001033621]
Gatsl3	0,024181249	3,0763524	up	GATS protein-like 3 (Gatsl3), mRNA [NM_028022]
Lrrc26	0,028086219	3,0864701	up	leucine rich repeat containing 26 (Lrrc26), mRNA [NM_146117]
A230050P20Rik	0,03137941	3,090849	up	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830204O13 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK157146]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

	0,03296907	3,1021392	down	"predicted gene 4876 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647654] [ENSMUST00000139701]"
Acs16	0,014830464	3,1128027	down	acyl-CoA synthetase long-chain family member 6 (Acs16), transcript variant 4, mRNA [NM_001033599]
Phka1	0,047030155	3,1166694	down	phosphorylase kinase alpha 1 (Phka1), transcript variant 1, mRNA [NM_008832]
Dtna	0,017442532	3,1167223	down	dystrobrevin alpha (Dtna), transcript variant 2, mRNA [NM_010087]
Neu2	0,00463333	3,1296055	down	neuraminidase 2 (Neu2), transcript variant 4, mRNA [NM_015750]
9330121J05Rik	0,0384692	3,1308424	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330121J05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK033940]
Lsm12	0,026289534	3,131346	up	LSM12 homolog (S. cerevisiae) (Lsm12), mRNA [NM_172947]
	0,013912414	3,1318364	down	"RIKEN cDNA D830039M14 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2445111] [ENSMUST00000051330]"
4933427D14Rik	0,002420046	3,131877	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730075A06 product:weakly similar to KIAA0753 PROTEIN [Homo sapiens], full insert sequence. [AK043241]
	0,004169164	3,132517	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130093M03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048651]
Taar2	0,031835474	3,1328218	up	trace amine-associated receptor 2 (Taar2), mRNA [NM_001007266]
2010204K13Rik	0,041180547	3,1361027	up	RIKEN cDNA 2010204K13 gene (2010204K13Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_027924]
Bmp15	0,02424559	3,1373625	up	bone morphogenetic protein 15 (Bmp15), mRNA [NM_009757]
Nrap	0,03146066	3,1398518	down	nebulin-related anchoring protein (Nrap), transcript variant 2, mRNA [NM_008733]
Afm	0,023174431	3,1399004	up	"afamin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2429409] [ENSMUST00000128740]"
Paqr5	0,015131501	3,1401217	down	progesterin and adipoQ receptor family member V (Paqr5), mRNA [NM_028748]
	0,013947438	3,1428213	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230350M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK140220]
Slco2b1	0,018323489	3,143481	down	solute carrier organic anion transporter family, member 2b1 (Slco2b1), mRNA [NM_175316]
Erdr1	0,010517204	3,1510477	up	mRNA for erythroid differentiation regulator (edr gene). [AJ539223]
Sox6	0,01359146	3,1514075	down	SRY-box containing gene 6 (Sox6), transcript variant 1, mRNA [NM_011445]
	0,045200083	3,1519184	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230031B15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK084360]
Srl	0,018575674	3,157706	down	sarcalumenin (Srl), mRNA [NM_175347]
Robo3	0,025182702	3,1592028	up	roundabout homolog 3 (Drosophila) (Robo3), mRNA [NM_001164767]
Gp9	0,018082963	3,159738	up	glycoprotein 9 (platelet) (Gp9), mRNA [NM_018762]
Sult2a6	0,040516507	3,1614916	up	sulfotransferase family 2A, dehydroepiandrosterone (DHEA)-preferring, member 6 (Sult2a6), mRNA [NM_001081325]
Mospd1	0,011135249	3,16852	down	motile sperm domain containing 1 (Mospd1), mRNA [NM_027409]
Ccdc136	0,001574974	3,172549	down	coiled-coil domain containing 136 (Ccdc136), transcript variant 2, mRNA [NM_001201378]
Lmo7	0,004669706	3,1726806	down	LIM domain only 7 (Lmo7), mRNA [NM_201529]
	0,048659746	3,1742063	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330197K07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079106]
Cap2	0,026648864	3,177674	down	CAP, adenylate cyclase-associated protein, 2 (yeast) (Cap2), mRNA [NM_026056]
Disp2	0,039995033	3,1779468	up	dispatched homolog 2 (Drosophila) (Disp2), mRNA [NM_170593]
Higd1a	0,031421587	3,180448	up	HIG1 domain family, member 1A (Higd1a), mRNA [NM_019814]
AI646023	0,009551255	3,1809564	down	expressed sequence AI646023 (AI646023), mRNA [NM_198860]
Fzd9	0,028082727	3,1816344	down	frizzled homolog 9 (Drosophila) (Fzd9), mRNA [NM_010246]
Oas1a	0,0019422	3,1934087	up	2'-5' oligoadenylate synthetase 1A (Oas1a), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_145211]
Krtap6-2	0,03089169	3,193907	down	keratin associated protein 6-2 (Krtap6-2), mRNA [NM_010673]
	0,019715305	3,1977117	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430078N17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035046]
	0,01892519	3,2047968	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230024P15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054175]
Olf90	0,015747648	3,206814	up	olfactory receptor 90 (Olf90), mRNA [NM_146477]
Hoxc13	0,025757827	3,2106538	down	homeobox C13 (Hoxc13), mRNA [NM_010464]
Xaf1	0,035971545	3,2129717	up	XIAP associated factor 1 (Xaf1), mRNA [NM_001037713]
	0,03356585	3,21363	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930025F21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053032]
	0,049457263	3,2145717	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030490E18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK077974]
Shisa2	0,025717927	3,2201838	down	shisa homolog 2 (Xenopus laevis) (Shisa2), mRNA [NM_145463]
Adam5	0,019783856	3,2234855	up	a disintegrin and metallopeptidase domain 5 (Adam5), mRNA [NM_007401]
Pde1c	0,03300639	3,2242935	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230008N15 product:inferred: phosphodiesterase 1C, full insert sequence. [AK082113]
2310042D19Rik	0,016669942	3,224492	down	RIKEN cDNA 2310042D19 gene (2310042D19Rik), mRNA [NM_172417]
Paip1	0,04778902	3,2283235	up	polyadenylate binding protein-interacting protein 1 (Paip1), transcript variant 1, mRNA [NM_145457]
Dyrk3	0,024470422	3,2301657	up	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 3 (Dyrk3), mRNA [NM_145508]
Aldh1a7	0,033593673	3,2324436	down	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A7 (Aldh1a7), mRNA [NM_011921]
Uggt1	0,002734243	3,2334566	down	adult male spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:0910001L17 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK003089]
4930426L09Rik	0,002713266	3,236277	up	RIKEN cDNA 4930426L09 gene (4930426L09Rik), non-coding RNA [NR_024323]
Gdap1	0,043514423	3,2364457	down	ganglioside-induced differentiation-associated-protein 1 (Gdap1), mRNA [NM_010267]
Gmpr	0,03747666	3,2385151	down	guanosine monophosphate reductase (Gmpr), mRNA [NM_025508]
	0,03798244	3,2399635	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933430K15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030248]
Syce2	0,01083594	3,2403343	up	synaptonemal complex central element protein 2 (Syce2), transcript variant 2, mRNA [NM_027954]
Cox7b2	0,006526155	3,2415538	up	cytochrome c oxidase subunit VIIb2 (Cox7b2), mRNA [NM_030052]
Prss16	0,001583338	3,2430809	up	protease, serine, 16 (thymus) (Prss16), mRNA [NM_019429]
Col19a1	0,015174628	3,2443645	up	collagen, type XIX, alpha 1 (Col19a1), mRNA [NM_007733]
Cpt1b	0,011164363	3,2454631	down	carnitine palmitoyltransferase 1b, muscle (Cpt1b), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_009948]
Olf161	0,019521812	3,246262	up	olfactory receptor 161 (Olf161), mRNA [NM_146860]
A630038E17Rik	0,026918545	3,252237	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630006J16 product:hypothetical Immunoglobulin C-type/Ig-like domain profile/Immunoglobulin-like containing protein, full insert sequence. [AK153587]
Celf3	0,043450896	3,254469	down	VCUGBP, Elav-like family member 3 (Celf3), mRNA [NM_172434]
Hibch	0,019663464	3,25941	down	"3-hydroxyisobutyryl-Coenzyme A hydrolase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923792] [ENSMUST00000161125]"
Ddo	0,03448658	3,2606459	down	D-aspartate oxidase (Ddo), mRNA [NM_027442]
Hoxa4	0,03433379	3,2647507	up	homeobox A4 (Hoxa4), mRNA [NM_008265]
Pcdhga4	0,049417187	3,2672474	up	protocadherin gamma subfamily A, 4 (Pcdhga4), mRNA [NM_033587]
	0,019128386	3,2674158	down	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610315N17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK012034]
C1qtnf6	0,044963833	3,270827	up	C1q and tumor necrosis factor related protein 6 (C1qtnf6), transcript variant 1, mRNA [NM_028331]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Olfr1372-ps1	0,005790625	3,273816	up	olfactory receptor 1372, pseudogene 1 (Olfr1372-ps1), non-coding RNA [NR_034155]
	0,049558397	3,2766268	up	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930066F21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047455]
Mapt	0,029556928	3,2771652	down	microtubule-associated protein tau (Mapt), transcript variant 1, mRNA [NM_001038609]
Csta	0,02236987	3,2852414	up	cystatin A (Csta), mRNA [NM_001033239]
Sgca	0,049213555	3,2866843	down	sarcoglycan, alpha (dystrophin-associated glycoprotein) (Sgca), transcript variant 2, mRNA [NM_009161]
Katnal2	0,014475537	3,2943723	down	"katanin p60 subunit A-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924234] [ENSMUST00000122984]"
Adcy2	0,021715581	3,2979252	down	adenylate cyclase 2 (Adcy2), mRNA [NM_153534]
1700017D01Rik	0,03199024	3,29918	up	RIKEN cDNA 1700017D01 gene (1700017D01Rik), mRNA [NM_027058]
Clk4	0,046585556	3,3013494	down	CDC like kinase 4 (Clk4), mRNA [NM_007714]
Pilra	0,03551088	3,3085854	up	paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha (Pilra), mRNA [NM_153510]
Ldlrad3	0,00110151	3,3117552	down	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3 (Ldlrad3), mRNA [NM_178886]
	0,036944356	3,3165824	up	Q9EQ42_MOUSE (Q9EQ42) Vomeronasal receptor V1RC1, complete [TC1600815]
2200002J24Rik	0,026363505	3,3205817	up	RIKEN cDNA 2200002J24 gene (2200002J24Rik), mRNA [NM_026961]
Adamts1	0,014761718	3,3222604	down	ADAMTS-like 1 (Adamts1), mRNA [NM_029967]
Ctnx3	0,016652929	3,322981	down	cortixin 3 (Ctnx3), mRNA [NM_001134697]
	0,049679514	3,326516	down	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330440N21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030641]
Phf14	0,017054308	3,3278296	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730446A07 product:inferred: KIAA0783 protein {Homo sapiens}, full insert sequence. [AK077554]
Murc	0,025744485	3,3405697	down	muscle-related coiled-coil protein (Murc), mRNA [NM_026509]
Mybpc1	0,049209304	3,3415952	down	myosin binding protein C, slow-type (Mybpc1), mRNA [NM_175418]
Vstm2b	0,048919044	3,358405	down	V-set and transmembrane domain containing 2B (Vstm2b), mRNA [NM_021387]
Hfe2	0,036876813	3,3639398	down	hemochromatosis type 2 (juvenile) (human homolog) (Hfe2), mRNA [NM_027126]
	0,021444941	3,3647196	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130019G10 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK140790]
Iqgap2	0,010439813	3,3652103	down	IQ motif containing GTPase activating protein 2 (Iqgap2), mRNA [NM_027711]
LOC100503495	0,018631589	3,3675184	down	"RIKEN cDNA A930016O22 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3605623] [ENSMUST00000047020]"
Rpp40	0,024607724	3,3733602	up	ribonuclease P 40 subunit (human) (Rpp40), mRNA [NM_145938]
Krt36	0,011917771	3,3762894	down	keratin 36 (Krt36), mRNA [NM_001174099]
Stfa2l1	0,03574501	3,379087	up	stefin A2 like 1 (Stfa2l1), mRNA [NM_173869]
	0,044416994	3,3800173	down	"predicted gene 11491 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3651138] [ENSMUST00000129441]"
Npr2	0,017400986	3,3837414	down	natriuretic peptide receptor 2 (Npr2), mRNA [NM_173788]
2900006A17Rik	0,039645746	3,3877108	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900006A17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013487]
Paqr8	0,04284196	3,3930042	down	progesterin and adipoQ receptor family member VIII (Paqr8), mRNA [NM_028829]
1700086P04Rik	0,048249304	3,3951066	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 1700086P04 gene (1700086P04Rik), partial miscRNA [XR_106277]
Synpo2l	0,006433204	3,397323	down	"synaptopodin 2-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916010] [ENSMUST00000057090]"
Krtap16-7	0,04620543	3,3975356	down	keratin associated protein 16-7 (Krtap16-7), mRNA [NM_028621]
Amy2a5	0,04237036	3,4043095	down	amylase 2a5 (Amy2a5), mRNA [NM_001042711]
Olfr1055	0,046965223	3,4067507	up	olfactory receptor 1055 (Olfr1055), mRNA [NM_147021]
Tigd4	0,009830453	3,408097	down	tigger transposable element derived 4 (Tigd4), mRNA [NM_207278]
1700001F09Rik	0,007546278	3,41049	up	RIKEN cDNA 1700001F09 gene (1700001F09Rik), mRNA [NM_027940]
4930414N08Rik	0,022775337	3,4121618	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				clone:4930414N08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015140]
Capn3	0,03491541	3,4141226	down	calpain 3 (Capn3), transcript variant a, mRNA [NM_007601]
Six1	0,022139983	3,415376	down	sine oculis-related homeobox 1 homolog (Drosophila) (Six1), mRNA [NM_009189]
Ucp3	0,027587727	3,421884	down	uncoupling protein 3 (mitochondrial, proton carrier) (Ucp3), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_009464]
Ass1	0,011759348	3,4241285	up	Mouse argininosuccinate synthetase (Ass) mRNA, complete cds. [M31690]
	0,013612475	3,4255779	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230060M09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038765]
Myog	0,025546812	3,4308667	down	myogenin (Myog), mRNA [NM_031189]
Prnd	0,009029984	3,4370518	down	prion protein dublet (Prnd), transcript variant 1, mRNA [NM_023043]
Slc47a1	0,034382537	3,437201	down	solute carrier family 47, member 1 (Slc47a1), mRNA [NM_026183]
9630001P10Rik	0,009368071	3,437877	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730006F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080411]
Hamp2	0,030951848	3,4429567	down	hepcidin antimicrobial peptide 2 (Hamp2), mRNA [NM_183257]
Kctd12	0,016533935	3,4483297	down	potassium channel tetramerisation domain containing 12 (Kctd12), mRNA [NM_177715]
Zfp945	0,039460845	3,4512432	up	zinc finger protein 945 (Zfp945), transcript variant 2, mRNA [NM_177358]
Tbc1d2	9,74E-04	3,4611979	up	"TBC1 domain family, member 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2652885] [ENSMUST00000107750]"
Dmrtc1b	0,010025015	3,462104	up	DMRT-like family C1b (Dmrtc1b), mRNA [NM_001039116]
Dydc2	0,02955666	3,4634137	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933428D01 product:hypothetical Cytochrome c family heme-binding site containing protein, full insert sequence. [AK016963]
Cmya5	0,045766253	3,4660056	down	cardiomyopathy associated 5 (Cmya5), mRNA [NM_023821]
Il23a	0,015492723	3,4675314	up	interleukin 23, alpha subunit p19 (Il23a), mRNA [NM_031252]
Synm	0,011809298	3,4897473	down	synemin, intermediate filament protein (Synm), transcript variant 1, mRNA [NM_201639]
Rbm24	0,022814741	3,499188	down	RNA binding motif protein 24 (Rbm24), mRNA [NM_001081425]
Wipf3	0,010933989	3,506832	down	WAS/WASL interacting protein family, member 3 (Wipf3), transcript variant 1, mRNA [NM_001167860]
Itgb1bp2	0,03467462	3,5105793	down	integrin beta 1 binding protein 2 (Itgb1bp2), mRNA [NM_013712]
Slpi	0,03852531	3,5137901	up	secretory leukocyte protease inhibitor mRNA, complete cds. [U73004]
Serpinb6b	0,006581145	3,5142486	up	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6b (Serpinb6b), mRNA [NM_011454]
Slc9a2	0,042262178	3,519999	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4932415O19 product:SODIUM/HYDROGEN EXCHANGER 2 (NA(+)/H(+) EXCHANGER 2) (NHE-2) (H7) homolog [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK077026]
Cep170	0,030854084	3,5218298	up	"centrosomal protein 170 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918348] [ENSMUST00000070119]"
Olf1355	0,03569577	3,5223575	down	olfactory receptor 1355 (Olf1355), mRNA [NM_207571]
Slc6a18	0,02245055	3,5230653	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 18 (Slc6a18), transcript variant 1, mRNA [NM_001040692]
	0,022193557	3,5267217	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933429D13 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK016978]
Lpar4	0,030752076	3,5268161	down	lysophosphatidic acid receptor 4 (Lpar4), mRNA [NM_175271]
Zfp641	0,022570781	3,5295022	down	zinc finger protein 641 (Zfp641), mRNA [NM_173769]
Vsnl1	0,040155895	3,5361986	up	visinin-like 1 (Vsnl1), mRNA [NM_012038]
Trim17	0,04941434	3,5576622	up	"tripartite motif-containing 17 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1861440] [ENSMUST00000047697]"
Strbp	0,046568997	3,5587497	down	spermatid perinuclear RNA binding protein (Strbp), mRNA [NM_009261]
Rnf213	0,047459003	3,5709596	up	"ring finger protein 213 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1289196] [ENSMUST00000082107]"
Fndc5	0,013634962	3,571921	down	fibronectin type III domain containing 5 (Fndc5), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_027402]
1700019N12Rik	0,028489254	3,5750356	up	RIKEN cDNA 1700019N12 gene (1700019N12Rik), mRNA [NM_001039494]
Synm	0,03690879	3,5770183	down	synemin, intermediate filament protein (Synm), transcript variant 1, mRNA [NM_201639]
Cgn	0,003887979	3,5783663	down	cingulin (Cgn), mRNA [NM_001037711]
Ifnk	0,02393475	3,580647	up	interferon kappa (Ifnk), mRNA [NM_199157]
Rbm24	0,011998766	3,5835705	down	RNA binding motif protein 24 (Rbm24), mRNA [NM_001081425]
Psors1c2	0,037063934	3,5842035	up	psoriasis susceptibility 1 candidate 2 (human) (Psors1c2), mRNA [NM_020576]
	0,012274141	3,586601	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430092J09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040415]
Krt2	0,028681263	3,5927815	down	keratin 2 (Krt2), mRNA [NM_010668]
Higd1b	0,023958072	3,597951	up	HIG1 domain family, member 1B (Higd1b), mRNA [NM_080846]
Unc45b	0,004959141	3,6009855	down	unc-45 homolog B (C. elegans) (Unc45b), mRNA [NM_178680]
Plau	0,019840179	3,602544	up	plasminogen activator, urokinase (Plau), mRNA [NM_008873]
Galnt12	0,025336178	3,6034656	down	"UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926004] [ENSMUST00000022460]"
Tmod1	0,031685263	3,6083968	down	tropomodulin 1 (Tmod1), mRNA [NM_021883]
Lima1	0,001000099	3,6123497	down	"LIM domain and actin binding 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920992] [ENSMUST00000171450]"
Lrrn4cl	0,04889043	3,6165433	down	LRRN4 C-terminal like (Lrrn4cl), mRNA [NM_001013019]
Olf1r1138	0,027947983	3,6170008	up	olfactory receptor 1138 (Olf1r1138), mRNA [NM_146639]
	0,047358584	3,619345	down	16 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8430406K08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK033365]
Palb2	0,006608799	3,622353	up	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732427B05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK028653]
Cyp2d34	0,021168577	3,632071	up	cytochrome P450, family 2, subfamily d, polypeptide 34 (Cyp2d34), mRNA [NM_145474]
Olf1r1206	0,008069288	3,632529	up	olfactory receptor 1206 (Olf1r1206), mRNA [NM_001001810]
Pcdhb2	0,007553523	3,6351638	up	protocadherin beta 2 (Pcdhb2), mRNA [NM_053127]
Afp	0,004555299	3,635252	up	alpha fetoprotein (Afp), mRNA [NM_007423]
Olf1r424	0,023554023	3,6396532	down	olfactory receptor 424 (Olf1r424), mRNA [NM_146721]
Hist1h2ae	0,016600844	3,6412623	up	histone cluster 1, H2ae (Hist1h2ae), mRNA [NM_178187]
Gm9802	0,028386924	3,6581519	down	10 days lactation, adult female mammary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D730001C10 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK021321]
B930042K01Rik	0,046807133	3,6586802	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430085B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040303]
Dhdh	0,007887096	3,6587565	down	dihydrodiol dehydrogenase (dimeric) (Dhdh), mRNA [NM_027903]
Accn2	0,043629035	3,6607661	up	amiloride-sensitive cation channel 2, neuronal (Accn2), mRNA [NM_009597]
Slc5a3	0,024466064	3,6611292	up	solute carrier family 5 (inositol transporters), member 3 (Slc5a3), mRNA [NM_017391]
Olf1r787	0,01451085	3,6622753	up	olfactory receptor 787 (Olf1r787), mRNA [NM_001011822]
Rragd	0,030049331	3,663082	down	Ras-related GTP binding D (Rragd), mRNA [NM_027491]
Aldh1a1	0,041712053	3,666716	down	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A1 (Aldh1a1), mRNA [NM_013467]
D130020G16Rik	0,03539964	3,6676292	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130085P08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084087]
Ttc24	0,032919724	3,6723735	up	tetratricopeptide repeat domain 24 (Ttc24), mRNA [NM_172526]
Olf1r1253	0,042281784	3,6729221	up	olfactory receptor 1253 (Olf1r1253), mRNA [NM_146373]
Tnc	0,045432333	3,6752734	up	"tenascin C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:101922] [ENSMUST00000107372]"
Srcin1	0,0450775	3,676171	down	SRC kinase signaling inhibitor 1 (Srcin1), mRNA [NM_018873]
Pcdh17	0,012580789	3,681864	up	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330423H24 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK133637]
Pik3r1	0,016594883	3,6828458	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_001077495]
Hrasls	0,01522903	3,6830585	down	HRAS-like suppressor (Hrasls), mRNA [NM_013751]
Six1	0,015387614	3,6840286	down	sine oculis-related homeobox 1 homolog (Drosophila) (Six1), mRNA [NM_009189]
Lrrc39	0,006550202	3,6919794	down	leucine rich repeat containing 39 (Lrrc39), transcript variant 2, mRNA [NM_175413]
	0,002585029	3,6920269	up	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830410E11 product:cyclin-dependent kinase 6, full insert sequence. [AK017915]
Cftr	0,032215416	3,6949937	down	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator homolog (Cftr), mRNA [NM_021050]
Ccdc47	0,047235556	3,7043095	down	coiled-coil domain containing 47 (Ccdc47), mRNA [NM_026009]
Dnm2	0,027866125	3,705663	up	dynamain 2 (Dnm2), mRNA [NM_001039520]
A930025A13Rik	0,03757394	3,706757	up	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930009M05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK044372]
Setd7	0,03353821	3,7068632	up	SET domain containing (lysine methyltransferase) 7 (Setd7), mRNA [NM_080793]
Krtap4-2	0,04418855	3,7124026	down	keratin associated protein 4-2 (Krtap4-2), mRNA [NM_026807]
Ass1	0,0135781	3,713838	up	argininosuccinate synthetase 1 (Ass1), mRNA [NM_007494]
LOC100502642	0,014076164	3,714013	down	PREDICTED: hypothetical LOC100502642, transcript variant 1 (LOC100502642), partial miscRNA [XR_105506]
Apol6	0,007735002	3,7153637	down	apolipoprotein L 6 (Apol6), transcript variant 1, mRNA [NM_028010]
Mpp1	0,036212236	3,740747	up	"membrane protein, palmitoylated [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:105941] [ENSMUST00000156975]"
Pcsk1n	0,026491141	3,7519	down	proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 inhibitor (Pcsk1n), mRNA [NM_013892]
	0,02274449	3,7520647	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730042N05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042951]
Ube2c	0,032316823	3,7542512	up	ubiquitin-conjugating enzyme E2C (Ube2c), mRNA [NM_026785]
Eya1	0,011223514	3,7569518	down	eyes absent 1 homolog (Drosophila) (Eya1), mRNA [NM_010164]
Myom1	0,00321242	3,7595341	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530063G14 product:myomesin 1, full insert sequence. [AK041025]
Krt83	0,040169843	3,7646434	down	keratin 83 (Krt83), mRNA [NM_001003668]
Tnfrsf11b	0,026955212	3,7664912	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11b (osteoprotegerin) (Tnfrsf11b), mRNA [NM_008764]
LOC100502721	0,03535229	3,7677207	up	PREDICTED: hypothetical protein LOC100502721 (LOC100502721), mRNA [XM_003084847]
Neb	0,02971231	3,77997	down	nebulin (Neb), mRNA [NM_010889]
Foxo6	0,014675664	3,781942	down	forkhead box O6 (Foxo6), mRNA [NM_194060]
Camk2b	0,024430938	3,795734	down	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, beta (Camk2b), transcript variant 2, mRNA [NM_007595]
Tcf15	0,005686225	3,8009298	down	transcription factor 15 (Tcf15), mRNA [NM_009328]
Cacna1s	0,023723744	3,8040557	down	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit (Cacna1s), transcript variant 2, mRNA [NM_001081023]
Lrrc39	0,01751955	3,8113365	down	leucine rich repeat containing 39 (Lrrc39), transcript variant 1, mRNA [NM_027321]
Btbd16	0,005064277	3,8114343	up	BTB (POZ) domain containing 16 (Btbd16), mRNA [NM_001081038]
Nsl1	0,001991221	3,814127	up	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833432M17 product:weakly similar to DC31 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK029421]
Serpinb6a	0,027885063	3,8152144	up	"serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6a [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:103123] [ENSMUST00000171985]"
Spnb1	0,005261294	3,8165307	down	spectrin beta 1 (Spnb1), mRNA [NM_013675]
AK010878	0,029670227	3,8184247	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700127111 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018995]
1700048B10Rik	0,001152693	3,8218613	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700048B10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK006721]
Thpo	0,012622821	3,8432531	down	thrombopoietin (Thpo), transcript variant 1, mRNA [NM_009379]
Mapt	0,002769101	3,844173	down	microtubule-associated protein tau (Mapt), transcript variant

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				1, mRNA [NM_001038609]
Cdk1	0,020757215	3,845299	up	cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1), mRNA [NM_007659]
1500010C09Rik	0,04142635	3,8475897	down	adult male cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1500010C09 product:weakly similar to ATAXIN 2-BINDING PROTEIN [Mus musculus], full insert sequence. [AK005186]
Lgi1	0,048251815	3,847754	down	"leucine-rich repeat LGI family, member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1861691] [ENSMUST00000134832]"
Slco5a1	0,014863166	3,8492942	down	"solute carrier organic anion transporter family, member 5A1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443431] [ENSMUST00000136197]"
Des	0,011114283	3,8552363	down	desmin (Des), mRNA [NM_010043]
E130114P18Rik	0,031669978	3,8576443	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130114P18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053617]
Tert	0,03507125	3,8744116	up	telomerase reverse transcriptase (Tert), mRNA [NM_009354]
Synpo2	0,010787634	3,8983223	down	"synaptopodin 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2153070] [ENSMUST00000051443]"
Fbp2	0,046132255	3,9015224	down	fructose biphosphatase 2 (Fbp2), mRNA [NM_007994]
Lifr	0,015521253	3,912675	down	leukemia inhibitory factor receptor (Lifr), transcript variant 1, mRNA [NM_013584]
Rbfox1	0,03958705	3,9155116	down	RNA binding protein, fox-1 homolog (C. elegans) 1 (Rbfox1), transcript variant 2, mRNA [NM_021477]
9330159F19Rik	0,03491804	3,9170403	down	RIKEN cDNA 9330159F19 gene (9330159F19Rik), mRNA [NM_001162537]
Akr1c19	0,030475613	3,9183786	down	aldo-keto reductase family 1, member C19 (Akr1c19), mRNA [NM_001013785]
Isl1	5,14E-04	3,9191477	down	ISL1 transcription factor, LIM/homeodomain (Isl1), mRNA [NM_021459]
Pmp22	0,008864961	3,9202213	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430081102 product:peripheral myelin protein, 22 kDa, full insert sequence. [AK035065]
	0,03332713	3,9235907	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430030C04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085047]
Six4	0,039239712	3,9318259	down	sine oculis-related homeobox 4 homolog (Drosophila) (Six4), mRNA [NM_011382]
Fgf3	0,037243042	3,9389942	up	fibroblast growth factor 3 (Fgf3), mRNA [NM_008007]
Mrps17	0,021616371	3,951754	up	mitochondrial ribosomal protein S17 (Mrps17), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_025450]
5730575G16Rik	0,046732873	3,9614875	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730575G16 product:weakly similar to EXONUCLEASE (EC 3.1.11.3) [Bacteriophage lambda], full insert sequence. [AK017866]
Akap6	0,00320123	3,968584	down	A kinase (PRKA) anchor protein 6 (Akap6), mRNA [NM_198111]
Sypl2	0,034275997	3,9700277	down	synaptophysin-like 2 (Sypl2), mRNA [NM_008596]
Parp14	0,022366341	3,9791055	up	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 14 (Parp14), mRNA [NM_001039530]
ErbB4	0,012767193	3,982681	up	v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (avian) (ErbB4), mRNA [NM_010154]
Pcdh9	0,025291521	3,9852629	down	protocadherin 9 (Pcdh9), mRNA [NM_001081377]
Olf113	0,012044575	3,9910648	up	olfactory receptor 113 (Olf113), mRNA [NM_146289]
Zfp62	0,027698426	4,014835	up	"zinc finger protein 62 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99662] [ENSMUST00000061757]"
Tbx4	0,04829118	4,0243816	down	T-box 4 (Tbx4), transcript variant 1, mRNA [NM_011536]
Ntng1	0,01227919	4,0245767	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130203P04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK053689]
Ifng	0,037801746	4,029751	up	interferon gamma (Ifng), mRNA [NM_008337]
Dusp27	0,022226166	4,032882	down	dual specificity phosphatase 27 (putative) (Dusp27), transcript variant 1, mRNA [NM_001033344]
Krt2	0,044649903	4,053554	down	keratin 2 (Krt2), mRNA [NM_010668]
	0,016502026	4,0764914	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930007F05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044319]
Esrrb	0,01011815	4,077168	down	estrogen related receptor, beta (Esrrb), transcript variant 1, mRNA [NM_011934]
Dnmt3l	0,037300166	4,08116	up	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3-like (Dnmt3l), transcript variant 1, mRNA [NM_019448]
Esrrg	0,016061895	4,0816455	down	estrogen-related receptor gamma (Esrrg), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_011935]
Tchh	0,029031405	4,096982	down	trichohyalin (Tchh), mRNA [NM_001163098]
Nr1d1	0,026356066	4,1019115	up	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 (Nr1d1), mRNA [NM_145434]
Lmod3	0,004912729	4,103051	down	leiomodlin 3 (fetal) (Lmod3), mRNA [NM_001081157]
Kcnj16	0,013895598	4,110652	down	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 16 (Kcnj16), mRNA [NM_010604]
Tmsb10	0,024012985	4,130557	up	thymosin, beta 10 (Tmsb10), mRNA [NM_001039392]
Gak	0,018840795	4,1314154	up	2 days neonate sympathetic ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7120468H14 product:cyclin G associated kinase, full insert sequence. [AK148962]
Ikzf2	0,026871223	4,1329846	down	IKAROS family zinc finger 2 (Ikzf2), mRNA [NM_011770]
Amot	0,004471716	4,1371236	down	angiomotin (Amot), mRNA [NM_153319]
Myh3	0,034662887	4,138577	down	myosin, heavy polypeptide 3, skeletal muscle, embryonic (Myh3), mRNA [NM_001099635]
Ambp	0,003555653	4,1390433	up	alpha 1 microglobulin/bikunin (Ambp), mRNA [NM_007443]
Ttn	0,028569156	4,139294	down	titin (Ttn), transcript variant N2-A, mRNA [NM_011652]
Glb1l2	0,030179463	4,1500616	down	galactosidase, beta 1-like 2 (Glb1l2), mRNA [NM_153803]
Trdn	0,020305607	4,1602154	down	cardiac triadin isoform 2 mRNA, complete cds. [AF223416]
Six1	0,010386151	4,165883	down	M.musculus Six1 mRNA. [X80339]
Hbb-b1	0,041833103	4,1703634	up	hemoglobin, beta adult major chain (Hbb-b1), mRNA [NM_008220]
	0,020613225	4,171196	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830088L01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044083]
Nexn	0,015833616	4,1724353	down	nexilin (Nexn), mRNA [NM_199465]
	0,048419848	4,179081	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430001G21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084849]
Emx2	0,00965648	4,186188	down	empty spiracles homolog 2 (Drosophila) (Emx2), mRNA [NM_010132]
Lmod2	0,001838929	4,190381	down	leiomodlin 2 (cardiac) (Lmod2), mRNA [NM_053098]
Ablim2	0,024706589	4,1965566	down	actin-binding LIM protein 2 (Ablim2), transcript variant 3, mRNA [NM_177678]
Defb1	0,037976682	4,19823	up	defensin beta 1 (Defb1), mRNA [NM_007843]
2010002N04Rik	0,003412943	4,19886	up	RIKEN cDNA 2010002N04 gene (2010002N04Rik), mRNA [NM_134133]
Mbnl1	0,022852335	4,2046056	up	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130089K06 product:muscleblind-like (Drosophila), full insert sequence. [AK038242]
Fcrla	0,042106245	4,205299	up	Fc receptor-like A (Fcrla), transcript variant 2, mRNA [NM_145141]
1700011H14Rik	0,006712878	4,2066855	up	RIKEN cDNA 1700011H14 gene (1700011H14Rik), mRNA [NM_025956]
March11	0,028404241	4,207289	up	membrane-associated ring finger (C3HC4) 11 (March11), mRNA [NM_177597]
Abra	0,004760081	4,2183723	down	actin-binding Rho activating protein (Abra), mRNA [NM_175456]
Fbxo32	0,002762097	4,2220225	down	F-box protein 32 (Fbxo32), mRNA [NM_026346]
Sox11	0,008277955	4,225902	up	SRY-box containing gene 11 (Sox11), mRNA [NM_009234]
Vit	0,011462525	4,229892	down	vitron (Vit), transcript variant 1, mRNA [NM_028813]
Cacna2d2	0,028830934	4,2343106	down	calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 2 (Cacna2d2), transcript variant 2, mRNA [NM_020263]
Gzmb	0,02155701	4,235828	up	granzyme B (Gzmb), mRNA [NM_013542]
Ccdc32	0,015813475	4,244779	up	"coiled-coil domain containing 32 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2685477] [ENSMUST00000110834]"
Btbd17	0,027536621	4,2460756	down	BTB (POZ) domain containing 17 (Btbd17), mRNA [NM_028055]
	0,006887508	4,2652855	down	12 days embryo male wolffian duct includes surrounding region cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6720430F13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032760]
Klhl31	0,024299458	4,2696867	down	kelch-like 31 (Drosophila) (Klhl31), mRNA [NM_172925]
4933414I06Rik	0,018427877	4,2702346	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4933414I06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK016812]
Ppp2r2b	0,003562226	4,2807326	down	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), beta isoform (Ppp2r2b), transcript variant 2, mRNA [NM_028392]
Acsl6	0,006132513	4,281217	down	"acyl-CoA synthetase long-chain family member 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:894291] [ENSMUST00000093106]"

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

Slco4c1	0,043691486	4,281977	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530051F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035459]
Olf1368	0,026361257	4,283978	up	olfactory receptor 1368 (Olf1368), mRNA [NM_146534]
Ttn	0,008312493	4,284119	down	"titin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98864] [ENSMUST0000009980]"
Synpo	0,021065732	4,2844977	down	synaptopodin (Synpo), transcript variant B, mRNA [NM_001109975]
9530091C08Rik	0,023361318	4,288725	down	RIKEN cDNA 9530091C08 gene (9530091C08Rik), non-coding RNA [NR_033299]
Dmrtc1a	0,03647257	4,301995	up	DMRT-like family C1a (Dmrtc1a), transcript variant 2, mRNA [NM_029378]
Hoxc9	0,003026783	4,308558	down	homeobox C9 (Hoxc9), mRNA [NM_008272]
Cdh19	0,01402262	4,3088913	down	cadherin 19, type 2 (Cdh19), mRNA [NM_001081386]
Fam26d	0,032527167	4,314266	down	family with sequence similarity 26, member D (Fam26d), mRNA [NM_001081165]
Hrc	0,007979711	4,3183126	down	histidine rich calcium binding protein (Hrc), mRNA [NM_010473]
Bcl2l15	0,014913184	4,332634	up	BCL2-like 15 (Bcl2l15), transcript variant 1, mRNA [NM_001142959]
Timp1	0,041675497	4,3422937	up	tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Timp1), transcript variant 1, mRNA [NM_001044384]
Myom1	2,40E-04	4,3425565	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430047A17 product:myomesin 1, full insert sequence. [AK052539]
Jsrp1	0,011004531	4,345502	down	junctional sarcoplasmic reticulum protein 1 (Jsrp1), mRNA [NM_028001]
Fhl5	0,025679717	4,34625	up	four and a half LIM domains 5 (Fhl5), mRNA [NM_021318]
Trdn	0,006619145	4,347163	down	triadin (Trdn), mRNA [NM_029726]
Pcdh9	0,009973783	4,369776	down	protocadherin 9 isoform 1 (Pcdh9) mRNA, partial cds, alternatively spliced. [AY861425]
LOC100233207	0,040193815	4,389909	up	hypothetical protein LOC100233207 (LOC100233207), mRNA [NM_001142953]
Mylk2	0,012717385	4,398862	down	myosin, light polypeptide kinase 2, skeletal muscle (Mylk2), mRNA [NM_001081044]
Tnn	0,04763325	4,4078975	up	tenascin N (Tnn), mRNA [NM_177839]
Asb14	0,037195604	4,410986	down	ankyrin repeat and SOCS box-containing 14 (Asb14), transcript variant 1, mRNA [NM_001170748]
Jph1	6,46E-04	4,4146385	down	junctophilin 1 (Jph1), mRNA [NM_020604]
LOC100502922	0,039795488	4,420837	up	PREDICTED: hypothetical protein LOC100502922 (LOC100502922), mRNA [XM_003086118]
Cpt1b	0,001424059	4,4230466	down	carnitine palmitoyltransferase 1b, muscle (Cpt1b), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_009948]
Glt8d2	0,017604807	4,42962	down	glycosyltransferase 8 domain containing 2 (Glt8d2), mRNA [NM_029102]
Trim63	0,00836442	4,44419	down	tripartite motif-containing 63 (Trim63), mRNA [NM_001039048]
Doc2b	0,036236037	4,445319	up	double C2, beta (Doc2b), mRNA [NM_007873]
Asb12	0,009133693	4,4490967	down	ankyrin repeat and SOCS box-containing 12 (Asb12), mRNA [NM_080858]
Zbtb38	0,024226716	4,4653006	up	"zinc finger and BTB domain containing 38 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442866] [ENSMUST00000143403]"
Slc9a3	0,035775226	4,4737	down	adult male colon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9030624O13 product:SODIUM/HYDROGEN EXCHANGER 3 (NA(+)/H(+) EXCHANGER 3) (NHE-3) homolog [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK033564]
Itgb1	0,016105311	4,474134	down	integrin beta1D mRNA, partial cds. [U37029]
B3galt1	0,011313224	4,4778843	down	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 1 (B3galt1), mRNA [NM_020283]
Glyat	0,033985615	4,4785905	up	glycine-N-acyltransferase (Glyat), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_145935]
Olf1384	0,007563534	4,4939156	up	olfactory receptor 384 (Olf1384), mRNA [NM_207224]
Slc47a1	0,008500428	4,4999747	down	solute carrier family 47, member 1 (Slc47a1), mRNA [NM_026183]
Myom3	0,004432049	4,505333	down	myomesin family, member 3 (Myom3), mRNA [NM_001085509]
Cxcl3	0,035195135	4,5231194	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 3 (Cxcl3), mRNA [NM_203320]
Defb1	0,034469396	4,523262	up	defensin beta 1 (Defb1), mRNA [NM_007843]
Aox3	0,038744655	4,5381436	down	aldehyde oxidase 3 (Aox3), mRNA [NM_023617]
Obscn	0,03047092	4,551666	down	obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				RhoGEF (Obscn), transcript variant 1, mRNA [NM_001171512]
Kcnc1	0,038344514	4,5728807	down	potassium voltage gated channel, Shaw-related subfamily, member 1 (Kcnc1), transcript variant A, mRNA [NM_001112739]
Gm10030	0,0082248	4,578681	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030015K02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK086953]
Trdn	0,01808337	4,580728	down	triadin (Trdn), mRNA [NM_029726]
Timp1	0,04384872	4,589124	up	tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (Timp1), transcript variant 1, mRNA [NM_001044384]
Kbtbd10	0,003505288	4,5938993	down	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 10 (Kbtbd10), mRNA [NM_001081087]
	0,002329788	4,600585	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030004F18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047642]
Clec3b	0,017785305	4,602566	down	C-type lectin domain family 3, member b (Clec3b), mRNA [NM_011606]
Pdk4	0,038807582	4,6433096	down	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 4 (Pdk4), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_013743]
Sp110	0,043410838	4,647718	up	"Sp110 nuclear body protein [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923364] [ENSMUST00000151690]"
	0,025269005	4,6517205	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930008C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086147]
Snai1	0,022921838	4,6560903	up	snail homolog 1 (Drosophila) (Snai1), mRNA [NM_011427]
Mcpt2	0,006496684	4,6944094	up	mast cell protease 2 (Mcpt2), mRNA [NM_008571]
C7	0,042393923	4,7045755	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530026G17 product:similar to COMPLEMENT COMPONENT C7 PRECURSOR [Homo sapiens], full insert sequence. [AK040806]
Cmya5	0,036379967	4,7143507	down	cardiomyopathy associated 5 (Cmya5), mRNA [NM_023821]
	0,025054097	4,72022	up	zinc finger protein 697, mRNA (cDNA clone IMAGE:3491119), partial cds. [BC002224]
Acsn1	0,04204952	4,7249613	down	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 1 (Acsn1), mRNA [NM_054094]
Tmem182	0,004971267	4,7290273	down	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310079P10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK010233]
Dusp21	0,04736692	4,7437844	up	dual specificity phosphatase 21 (Dusp21), mRNA [NM_028568]
Kcnc1	0,012658908	4,7551904	down	potassium voltage gated channel, Shaw-related subfamily, member 1 (Kcnc1), transcript variant B, mRNA [NM_008421]
2900002J02Rik	5,03E-04	4,768842	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900002J02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013470]
Olf490	0,004564231	4,7779846	down	olfactory receptor 490 (Olf490), mRNA [NM_146498]
Slc22a3	0,047856316	4,7821407	down	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3 (Slc22a3), mRNA [NM_011395]
4933402N03Rik	0,003715633	4,795086	up	"RIKEN cDNA 4933402N03 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914681] [ENSMUST00000070980]"
Stac3	0,002806033	4,801712	down	SH3 and cysteine rich domain 3 (Stac3), mRNA [NM_177707]
	0,004194311	4,8074913	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330037B11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052354]
	8,51E-04	4,811552	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430009L07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084908]
Abt1	0,034573063	4,831191	down	activator of basal transcription 1 (Abt1), mRNA [NM_013924]
Zfp474	0,0496872	4,84765	up	zinc finger protein 474 (Zfp474), mRNA [NM_025749]
	0,008535041	4,893893	down	"RIKEN cDNA 2310050B05 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916928] [ENSMUST00000129834]"
Tceanc	0,04701668	4,914494	up	transcription elongation factor A (SII) N-terminal and central domain containing (Tceanc), mRNA [NM_001007577]
5031426D15Rik	0,018338047	4,9146156	down	RIKEN cDNA 5031426D15 gene (5031426D15Rik), non-coding RNA [NR_027890]
Abca7	0,011776489	4,9417505	up	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7 (Abca7), mRNA [NM_013850]
Slc6a18	0,044476006	4,9433208	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 18 (Slc6a18), transcript variant 1, mRNA [NM_001040692]
Txlnb	0,02327124	4,9499283	down	taxilin beta (Txlnb), mRNA [NM_138628]
Gm9806	0,007289519	4,952108	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				clone:4930516E05 product:hypothetical Gram-positive cocci surface protein 'anchoring' hexapeptide containing protein, full insert sequence. [AK015803]
8030498J20Rik	0,032690328	4,9535584	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030498J20 product:retinol dehydrogenase 1 (11-cis), full insert sequence. [AK033346]
Phkg1	0,01002298	4,9617276	down	phosphorylase kinase gamma 1 (Phkg1), mRNA [NM_011079]
Tdrd9	0,038809255	4,9640436	down	tudor domain containing 9 (Tdrd9), mRNA [NM_029056]
Ryr1	0,004925485	4,967202	down	ryanodine receptor 1, skeletal muscle (Ryr1), mRNA [NM_009109]
Nxf3	0,031121088	4,9678006	up	nuclear RNA export factor 3 (Nxf3), mRNA [NM_001024141]
Ablim3	0,04194184	4,983398	down	actin binding LIM protein family, member 3 (Ablim3), transcript variant 1, mRNA [NM_198649]
Akr1c14	0,003946337	5,005174	down	aldo-keto reductase family 1, member C14 (Akr1c14), mRNA [NM_134072]
Glipr111	0,036836118	5,0275064	up	GLI pathogenesis-related 1 like 1 (Glipr111), mRNA [NM_027018]
Pitx2	0,010589343	5,0393085	down	paired-like homeodomain transcription factor 2 (Pitx2), transcript variant 3, mRNA [NM_001042502]
Gsdmc	0,041058585	5,059726	up	gasdermin C (Gsdmc), mRNA [NM_031378]
Prelid2	0,003278097	5,061133	up	PRELI domain containing 2 (Prelid2), mRNA [NM_029942]
AF366264	0,0042117	5,09323	up	cDNA sequence AF366264 (AF366264), mRNA [NM_153093]
Dnahc10	0,019159244	5,102524	up	dynein, axonemal, heavy chain 10 (Dnahc10), mRNA [NM_019536]
Ccl2	0,007913036	5,1071033	up	chemokine (C-C motif) ligand 2 (Ccl2), mRNA [NM_011333]
Lamc2	0,03641409	5,111006	up	laminin, gamma 2 (Lamc2), mRNA [NM_008485]
Ina	0,027551647	5,120691	up	"internexin neuronal intermediate filament protein, alpha [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:96568] [ENSMUST00000037636]"
Krtap4-16	0,012688534	5,1207376	down	keratin associated protein 4-16 (Krtap4-16), mRNA [NM_001013823]
	0,049465235	5,1637793	up	GB
Krtap17-1	0,046376973	5,1715627	down	keratin associated protein 17-1 (Krtap17-1), mRNA [NM_001099774]
Myom2	0,003160578	5,1767116	down	"myomesin 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1328358] [ENSMUST00000131251]"
Obscn	0,01856369	5,1833844	down	obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting RhoGEF (Obscn), transcript variant 2, mRNA [NM_199152]
Nnat	0,012262709	5,185294	down	neuronatin (Nnat), transcript variant 1, mRNA [NM_010923]
Cxcl9	0,03767484	5,2327228	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (Cxcl9), mRNA [NM_008599]
Avpr1b	0,037922993	5,2353745	up	arginine vasopressin receptor 1B (Avpr1b), mRNA [NM_011924]
Alpk3	0,002774719	5,2399206	down	alpha-kinase 3 (Alpk3), mRNA [NM_054085]
9530062K07Rik	0,002707777	5,242419	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530062K07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020619]
	0,009286755	5,2431316	down	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330420E05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030494]
Folh1	0,026309624	5,255942	down	folate hydrolase (Folh1), transcript variant 1, mRNA [NM_016770]
	0,024983406	5,257613	up	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530046C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049745]
Gpr35	0,006755266	5,284674	up	G protein-coupled receptor 35 (Gpr35), transcript variant 1, mRNA [NM_022320]
4933432K03Rik	0,034396216	5,326548	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 4933432K03 gene (4933432K03Rik), partial miscRNA [XR_105155]
Isg15	0,037611533	5,3307767	up	ISG15 ubiquitin-like modifier (Isg15), mRNA [NM_015783]
Gzmc	0,04131024	5,348104	up	granzyme C (Gzmc), mRNA [NM_010371]
Pls1	0,01176226	5,358571	down	plastin 1 (I-isoform) (Pls1), mRNA [NM_001033210]
	0,04393112	5,3651175	up	"transformation related protein 53 target 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920853] [ENSMUST00000017864]"
1700020N18Rik	0,010480244	5,3758984	up	RIKEN cDNA 1700020N18 gene (1700020N18Rik), non-coding RNA [NR_026924]
Lrrc2	6,80E-04	5,3883176	down	leucine rich repeat containing 2 (Lrrc2), mRNA [NM_028838]
Krt33b	0,038661398	5,3895874	down	keratin 33B (Krt33b), mRNA [NM_013570]
Npr3	0,030875662	5,412251	down	natriuretic peptide receptor 3 (Npr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008728]
Gpr84	0,017604802	5,4261584	up	G protein-coupled receptor 84 (Gpr84), mRNA [NM_030720]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

	0,036115386	5,4295106	down	"MUSMUP3A major urinary protein III {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (40%) [TC1755975]"
Usp13	0,012413736	5,4329357	down	"ubiquitin specific peptidase 13 (isopeptidase T-3) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919857] [ENSMUST00000072312]"
Pcdh9	0,017180983	5,4339843	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030010G13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047681]
LOC100503389	0,02632681	5,454004	up	PREDICTED: hypothetical protein LOC100503389 (LOC100503389), mRNA [XM_003085079]
Cd80	0,008907232	5,473198	up	CD80 antigen (Cd80), mRNA [NM_009855]
Cux1	0,01333514	5,480634	up	M.musculus Cux mRNA for homeodomain protein. [X75013]
Akr1cl	5,90E-04	5,487647	down	aldo-keto reductase family 1, member C-like (Akr1cl), mRNA [NM_027582]
	0,034187477	5,489707	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230073O13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048833]
3100003M19Rik	0,016647844	5,5024056	down	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3100003M19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013928]
Clic5	0,004021696	5,52988	down	chloride intracellular channel 5 (Clic5), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_172621]
Aqp4	0,01654249	5,5373735	down	aquaporin 4 (Aqp4), mRNA [NM_009700]
Cxcl10	0,03218987	5,538605	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (Cxcl10), mRNA [NM_021274]
Tnfrsf9	0,024848785	5,53928	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9 (Tnfrsf9), transcript variant 1, mRNA [NM_011612]
Tbpl2	0,014964597	5,6925693	up	TATA box binding protein like 2 (Tbpl2), mRNA [NM_199059]
Olf1232	0,018824684	5,7022033	up	olfactory receptor 1232 (Olf1232), mRNA [NM_146323]
Slc2a2	0,048577625	5,7187247	up	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2 (Slc2a2), mRNA [NM_031197]
	0,017290449	5,7310276	down	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630006A19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035808]
Camk2a	0,013246282	5,7427163	down	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha (Camk2a), transcript variant 2, mRNA [NM_177407]
	0,001877908	5,7494755	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430081G02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035063]
Trim54	2,54E-04	5,757905	down	tripartite motif-containing 54 (Trim54), mRNA [NM_021447]
4930485E13Rik	3,48E-04	5,765346	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930485E13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015625]
4930583H14Rik	0,03051015	5,773515	up	RIKEN cDNA 4930583H14 gene (4930583H14Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_026358]
Cdhr1	0,03167754	5,7938166	up	cadherin-related family member 1 (Cdhr1), mRNA [NM_130878]
Olf533	0,010458388	5,803088	up	olfactory receptor 533 (Olf533), mRNA [NM_001011815]
Usp13	0,003054944	5,8084846	down	ubiquitin specific peptidase 13 (isopeptidase T-3) (Usp13), mRNA [NM_001013024]
Ppp1r3c	0,005563575	5,84803	down	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C (Ppp1r3c), mRNA [NM_016854]
4931432P07Rik	0,010680962	5,860561	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4931432P07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK029900]
	0,001995522	5,8704324	up	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430003D23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK088072]
BC002189	0,019575426	5,883515	down	cDNA sequence BC002189, mRNA (cDNA clone MGC:7386 IMAGE:3487872), complete cds. [BC002189]
Klhl31	0,015238634	5,8934975	down	kelch-like 31 (Drosophila) (Klhl31), mRNA [NM_172925]
Kcnip4	0,03968352	5,8949323	down	Kv channel interacting protein 4 (Kcnip4), transcript variant 4, mRNA [NM_030265]
Rcan2	0,0017344	5,911331	down	regulator of calcineurin 2 (Rcan2), transcript variant 1, mRNA [NM_207649]
Inmt	0,005982692	5,923682	down	indolethylamine N-methyltransferase (Inmt), mRNA [NM_009349]
	3,34E-04	5,9534197	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930024A08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047123]
Car3	0,012823896	5,9696636	down	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				library, clone:1110020O19 product:carbonic anhydrase 3, full insert sequence. [AK075630]
Faim3	0,043774813	6,004459	up	Fas apoptotic inhibitory molecule 3 (Faim3), mRNA [NM_026976]
Acsf6	0,00281634	6,0610065	down	"acyl-CoA synthetase long-chain family member 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:894291] [ENSMUST00000093106]"
Cd163l1	0,010750607	6,070652	down	CD163 molecule-like 1 (Cd163l1), mRNA [NM_172909]
Krt34	0,012383569	6,1104436	down	keratin 34 (Krt34), mRNA [NM_027563]
Npr3	0,016763812	6,1439514	down	natriuretic peptide receptor 3 (Npr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008728]
7530428D23Rik	0,04898854	6,1820655	up	adult male eyecall cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7530428D23 product:weakly similar to EPHRIN TYPE-A RECEPTOR 5 PRECURSOR (EC 2.7.1.112) (TYROSINE-PROTEIN KINASE RECEPTOR EHK-1) (EPH HOMOLOG KINASE-1) (BRAIN-SPECIFIC KINASE) (CEK-7) [Mus musculus], full insert sequence. [AK033061]
Fsd2	0,030419035	6,188548	down	fibronectin type III and SPRY domain containing 2 (Fsd2), mRNA [NM_172904]
Ryr1	0,007985367	6,1920733	down	ryanodine receptor 1, skeletal muscle (Ryr1), mRNA [NM_009109]
Scn2a1	0,028193207	6,2357445	down	sodium channel, voltage-gated, type II, alpha 1 (Scn2a1), mRNA [NM_001099298]
Gsdmc2	0,047458667	6,2395687	up	gasdermin C2 (Gsdmc2), transcript variant 2, mRNA [NM_177912]
Mypn	0,014419379	6,245339	down	myopalladin (Mypn), mRNA [NM_182992]
Gylt1b	0,024266567	6,24808	up	"glycosyltransferase-like 1B [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443769] [ENSMUST00000124428]"
Olfir1157	0,016250778	6,347574	up	olfactory receptor 1157 (Olfir1157), mRNA [NM_146849]
Ppp1r3a	0,009996456	6,3506055	down	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3A (Ppp1r3a), mRNA [NM_080464]
AI836003	0,01284647	6,358969	up	expressed sequence AI836003 (AI836003), mRNA [NM_177716]
Cmya5	0,014176742	6,3974094	down	cardiomyopathy associated 5 (Cmya5), mRNA [NM_023821]
Myo18b	0,008709013	6,428286	down	myosin XVIIIb (Myo18b), mRNA [NM_028901]
Pde4dip	0,006599963	6,4393973	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130028A11 product:MRNA, SIMILAR TO RAT MYOMEGALIN, COMPLETE CDS homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK083867]
Pax9	0,03411459	6,552118	up	paired box gene 9 (Pax9), mRNA [NM_011041]
Myom1	5,13E-04	6,557485	down	myomesin 1 (Myom1), transcript variant 1, mRNA [NM_010867]
5730419F03Rik	0,009001366	6,613494	down	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730419F03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017575]
LOC100504698	0,00388873	6,650125	down	PREDICTED: hypothetical LOC100504698 (LOC100504698), partial miscRNA [XR_105720]
Vstm2a	0,029869873	6,6690583	down	"V-set and transmembrane domain containing 2A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2384826] [ENSMUST00000109647]"
Speer4b	0,032329347	6,703174	up	"spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4b [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920776] [ENSMUST00000124535]"
Lrp2bp	0,04494913	6,7315483	down	Lrp2 binding protein (Lrp2bp), mRNA [NM_026278]
Krt31	0,037862126	6,819837	down	keratin 31 (Krt31), mRNA [NM_010659]
Ccl7	0,03271096	6,8244267	up	chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654]
Itga2	0,00380931	6,849779	up	integrin alpha 2 (Itga2), mRNA [NM_008396]
Krt86	0,006248944	6,9148235	down	keratin 86 (Krt86), mRNA [NM_010667]
Olfir123	0,031220615	6,9737825	up	olfactory receptor 123 (Olfir123), mRNA [NM_146630]
Ntrk1	0,005301835	7,016525	up	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1 (Ntrk1), mRNA [NM_001033124]
Asb15	0,0396508	7,0267434	down	ankyrin repeat and SOCS box-containing 15 (Asb15), mRNA [NM_080847]
Kctd14	0,00911657	7,1738353	up	potassium channel tetramerisation domain containing 14 (Kctd14), transcript variant 2, mRNA [NM_001012434]
Havcr2	0,044582356	7,176121	up	hepatitis A virus cellular receptor 2 (Havcr2), mRNA [NM_134250]
Ccl1	0,0342167	7,4166937	up	chemokine (C-C motif) ligand 1 (Ccl1), mRNA [NM_011329]
Csf3	2,61E-04	7,4751854	up	colony stimulating factor 3 (granulocyte) (Csf3), mRNA [NM_009971]
2310081J21Rik	0,017708808	7,483233	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830162J21 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				sequence. [AK036683]
Ccdc147	0,011125308	7,5665207	up	coiled-coil domain containing 147 (Ccdc147), mRNA [NM_001163267]
	3,32E-04	7,6043797	down	"tripartite motif-containing 63 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2447992] [ENSMUST00000134164]"
Gad1	0,002390387	7,671586	up	glutamic acid decarboxylase 1 (Gad1), mRNA [NM_008077]
Mmp13	0,030293984	7,6732736	up	matrix metalloproteinase 13 (Mmp13), mRNA [NM_008607]
9130409I23Rik	0,022815034	7,7861495	up	RIKEN cDNA 9130409I23 gene (9130409I23Rik), mRNA [NM_001033819]
Sim1	0,012386155	7,8740435	down	single-minded homolog 1 (Drosophila) (Sim1), mRNA [NM_011376]
Ccl7	0,018403992	7,9735627	up	chemokine (C-C motif) ligand 7 (Ccl7), mRNA [NM_013654]
2310002L13Rik	0,022258945	7,980125	up	RIKEN cDNA 2310002L13 gene (2310002L13Rik), mRNA [NM_029346]
Ptgs2	0,002183269	8,006885	up	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (Ptgs2), mRNA [NM_011198]
Zfp640	0,017010445	8,034275	down	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C33008D03 product:weakly similar to KRUPPEL-RELATED ZINC FINGER PROTEIN F80-L [Mus musculus], full insert sequence. [AK082760]
Hist1h3a	0,016958266	8,050707	up	histone cluster 1, H3a (Hist1h3a), mRNA [NM_013550]
	0,00732885	8,231595	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630082L06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042328]
Trh	0,011140272	8,302128	up	thyrotropin releasing hormone (Trh), mRNA [NM_009426]
Tnc	0,013826565	8,484599	up	tenascin C (Tnc), mRNA [NM_011607]
Nos1	0,002558482	8,500822	down	"nitric oxide synthase 1, neuronal [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97360] [ENSMUST00000142742]"
C1qtnf3	0,03587472	8,514473	up	C1q and tumor necrosis factor related protein 3 (C1qtnf3), transcript variant 2, mRNA [NM_030888]
Samd12	0,015089873	8,77789	up	sterile alpha motif domain containing 12 (Samd12), mRNA [NM_177225]
Asb15	0,039070766	8,780317	down	ankyrin repeat and SOCS box-containing 15 (Asb15), mRNA [NM_080847]
Nanos1	0,021502525	8,902597	up	nanos homolog 1 (Drosophila) (Nanos1), mRNA [NM_178421]
Olfr48	0,017985197	9,183583	up	olfactory receptor 48 (Olfr48), mRNA [NM_010990]
Hmga2	0,04508706	9,241172	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430095D03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035164]
Slco1a6	0,019074576	9,24461	up	solute carrier organic anion transporter family, member 1a6 (Slco1a6), mRNA [NM_023718]
Tmem225	8,22E-05	9,275576	down	transmembrane protein 225 (Tmem225), mRNA [NM_029379]
Cirh1a	0,005899644	9,44135	down	M.musculus tex292 mRNA (5'region). [X80434]
Kcnh3	0,015435695	9,676543	down	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 3 (Kcnh3), mRNA [NM_010601]
Gzmf	0,019237535	9,8164425	up	granzyme F (Gzmf), mRNA [NM_010374]
Cxcl11	0,016913394	9,994386	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 11 (Cxcl11), transcript variant 1, mRNA [NM_019494]
Ces1g	0,022740422	10,10094	up	carboxylesterase 1G (Ces1g), mRNA [NM_021456]
1110006O24Rik	0,020970426	10,158637	up	RIKEN cDNA 1110006O24 gene (1110006O24Rik), non-coding RNA [NR_027810]
Prl2c3	0,008223226	10,219114	up	prolactin family 2, subfamily c, member 3 (Prl2c3), mRNA [NM_011118]
Stfa2	0,035161074	10,243712	up	stefin A2 (Stfa2), mRNA [NM_001082545]
Krtap3-3	0,04075309	10,441917	down	keratin associated protein 3-3 (Krtap3-3), mRNA [NM_025524]
1700061I17Rik	0,003308205	10,794732	down	RIKEN cDNA 1700061I17 gene (1700061I17Rik), non-coding RNA [NR_038029]
Mmp10	0,0456044	10,803809	up	matrix metalloproteinase 10 (Mmp10), mRNA [NM_019471]
Wfdc12	0,04657469	10,976502	up	WAP four-disulfide core domain 12 (Wfdc12), mRNA [NM_138684]
Mcpt8	0,042780053	11,192932	up	mast cell protease 8 (Mcpt8), mRNA [NM_008572]
Ptgs2	2,15E-04	11,250633	up	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (Ptgs2), mRNA [NM_011198]
Trim66	0,014042222	11,284187	down	tripartite motif-containing 66 (Trim66), transcript variant 2, mRNA [NM_181853]
Spink12	0,017839136	11,299781	up	serine peptidase inhibitor, Kazal type 11 (Spink12), mRNA [NM_030061]
Wfdc2	0,015333568	11,406013	up	WAP four-disulfide core domain 2 (Wfdc2), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones TFD-H y Control

				[NM_026323]
Spr1b	0,037295844	11,775288	up	small proline-rich protein 1B (Spr1b), mRNA [NM_009265]
S100a8	0,012297739	12,223101	up	S100 calcium binding protein A8 (calgranulin A) (S100a8), mRNA [NM_013650]
Best3	0,001456334	12,389174	down	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430017E22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049492]
	0,010436483	12,494225	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930115F03 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK037105]
Cep110	0,011753586	13,302033	down	centrosomal protein 110 (Cep110), transcript variant 1, mRNA [NM_012018]
	0,044589728	13,52534	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230027G13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082238]
Krt26	0,03003398	13,988344	down	keratin 26 (Krt26), mRNA [NM_001033397]
Has3	0,028514067	14,319771	up	hyaluronan synthase 3 (Has3), mRNA [NM_008217]
Helt	0,009650608	14,658224	down	Hey-like transcription factor (zebrafish) (Helt), mRNA [NM_173789]
Gm5483	0,019135533	15,112306	up	predicted gene 5483 (Gm5483), mRNA [NM_001082547]
Chi3l3	0,018236147	15,466715	up	chitinase 3-like 3 (Chi3l3), mRNA [NM_009892]
Al314180	0,044940967	16,18813	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230016M20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054077]
Tnfrsf9	0,005780753	16,26657	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9 (Tnfrsf9), transcript variant 1, mRNA [NM_011612]
Lce3c	0,028806373	16,390903	up	late cornified envelope 3C (Lce3c), mRNA [NM_033175]
Lce3c	0,026280595	18,57286	up	late cornified envelope 3C (Lce3c), mRNA [NM_033175]
Spr2a1	0,03966096	25,165113	up	small proline-rich protein 2A1 (Spr2a1), mRNA [NM_011468]
Chi3l4	0,008042729	54,81922	up	chitinase 3-like 4 (Chi3l4), mRNA [NM_145126]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Gen	p-valor	Tasa de cambio (FC)	Regulación	Descripción
D430020J02Rik	0,009111254	2,0007899	up	RIKEN cDNA D430020J02 gene (D430020J02Rik), non-coding RNA [NR_028421]
Gm7120	0,005282022	2,0009587	up	predicted gene 7120 (Gm7120), transcript variant 1, mRNA [NM_001039244]
Gm5415	0,036399968	2,0009744	up	predicted gene 5415 (Gm5415), mRNA [NM_001164286]
Cd8a	0,040221483	2,001345	down	CD8 antigen, alpha chain (Cd8a), transcript variant 1, mRNA [NM_001081110]
B3gat1	0,025440453	2,001701	up	beta-1,3-glucuronyltransferase 1 (glucuronosyltransferase P) (B3gat1), mRNA [NM_029792]
Ccdc75	0,023976447	2,002671	up	coiled-coil domain containing 75 (Ccdc75), mRNA [NM_181649]
Ccdc85a	0,040873908	2,0031443	down	coiled-coil domain containing 85A (Ccdc85a), transcript variant 3, mRNA [NM_001166662]
Ttc19	0,026882391	2,0035563	up	"tetra-tryptophan repeat domain 19 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920045] [ENSMUST00000136477]"
Tjap1	0,037989534	2,0038538	up	tight junction associated protein 1 (Tjap1), mRNA [NM_028751]
Slc40a1	0,014278602	2,0046034	down	solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1 (Slc40a1), mRNA [NM_016917]
Naif1	0,049759213	2,004889	down	nuclear apoptosis inducing factor 1 (Naif1), mRNA [NM_194335]
	0,025257226	2,0051148	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330031M12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087857]
Rars	0,0226527	2,0090475	up	arginyl-tRNA synthetase (Rars), mRNA [NM_025936]
Larp7	0,022799008	2,0113144	up	La ribonucleoprotein domain family, member 7 (Larp7), mRNA [NM_138593]
Nop56	0,013944823	2,0114708	up	"NOP56 ribonucleoprotein homolog (yeast) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914384] [ENSMUST00000161543]"
Clip1	0,02913176	2,0115006	down	"CAP-GLY domain containing linker protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1928401] [ENSMUST00000125340]"
Gdnf	0,017686483	2,011501	up	glial cell line derived neurotrophic factor (Gdnf), mRNA [NM_010275]
Ddx52	0,045679327	2,0117981	up	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 52 (Ddx52), mRNA [NM_030096]
Pycr2	0,023820031	2,01269	up	pyrroline-5-carboxylate reductase family, member 2 (Pycr2), mRNA [NM_133705]
Ccdc93	0,029011391	2,0137122	up	coiled-coil domain containing 93 (Ccdc93), transcript variant 1, mRNA [NM_001025156]
Gatad1	0,018593766	2,014211	up	GATA zinc finger domain containing 1 (Gatad1), mRNA [NM_026033]
Mri1	0,030400535	2,015715	up	methylthioribose-1-phosphate isomerase homolog (S. cerevisiae) (Mri1), mRNA [NM_026423]
Zfp92	0,03959579	2,0157626	down	zinc finger protein 92 (Zfp92), mRNA [NM_009566]
Cd47	0,0449787	2,0160177	down	"CD47 antigen (Rh-related antigen, integrin-associated signal transducer) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:96617] [ENSMUST00000084838]"
Polr3h	0,017688446	2,0164568	up	polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide H (Polr3h), mRNA [NM_030229]
Rrp15	0,038038123	2,01713	up	ribosomal RNA processing 15 homolog (S. cerevisiae) (Rrp15), mRNA [NM_026041]
Cwf19l1	0,024226828	2,0173128	up	CWF19-like 1, cell cycle control (S. pombe) (Cwf19l1), mRNA [NM_001081077]
Impdh2	0,022146113	2,0182314	up	inosine 5'-phosphate dehydrogenase 2 (Impdh2), mRNA [NM_011830]
Copg	0,040699888	2,0185149	up	coatamer protein complex, subunit gamma (Copg), transcript variant 1, mRNA [NM_017477]
Dsc1	0,047315378	2,0195603	down	desmocollin 1 (Dsc1), mRNA [NM_013504]
Tlk2	0,047710806	2,021061	up	tousled-like kinase 2 (Arabidopsis) (Tlk2), transcript variant B, mRNA [NM_011903]
A730056A06Rik	0,042707395	2,0219727	up	RIKEN cDNA A730056A06 gene (A730056A06Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040324]
Eif4e2	0,0322989	2,021985	up	eukaryotic translation initiation factor 4E member 2 (Eif4e2), transcript variant 2, mRNA [NM_001039169]
Lmf2	0,027838504	2,0224018	up	lipase maturation factor 2 (Lmf2), mRNA [NM_178919]
Nop2	0,04131307	2,0228236	up	NOP2 nucleolar protein homolog (yeast) (Nop2), mRNA [NM_138747]
	0,041245352	2,0234594	down	"RIKEN cDNA 8430432A02 gene [Source:MGI

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				Symbol;Acc:MGI:1918774] [ENSMUST00000039080]"
Amz1	0,04818138	2,024549	down	archaealysin family metalloproteinase 1 (Amz1), mRNA [NM_173405]
Kif3a	0,032280248	2,02539	up	kinesin family member 3A (Kif3a), mRNA [NM_008443]
Lyar	0,028861728	2,0280366	up	Ly1 antibody reactive clone (Lyar), mRNA [NM_025281]
Tfdp2	0,036320586	2,0286791	up	transcription factor Dp 2 (Tfdp2), transcript variant 1, mRNA [NM_178667]
Rimk1a	0,003349129	2,028898	down	ribosomal modification protein rimK-like family member A (Rimk1a), mRNA [NM_177572]
Dgcr8	0,04768589	2,0289896	up	DiGeorge syndrome critical region gene 8 (Dgcr8), mRNA [NM_033324]
Cfi	0,025846435	2,0307035	down	complement component factor i (Cfi), mRNA [NM_007686]
Tfdp2	0,03096747	2,0315657	up	transcription factor Dp 2 (Tfdp2), transcript variant 1, mRNA [NM_178667]
Lrrc42	0,022343453	2,032181	up	leucine rich repeat containing 42 (Lrrc42), mRNA [NM_029985]
Pdlim5	0,036223255	2,0322142	up	PDZ and LIM domain 5 (Pdlim5), transcript variant 1, mRNA [NM_019808]
Nme7	0,019083325	2,0325878	up	non-metastatic cells 7, protein expressed in (nucleoside-diphosphate kinase) (Nme7), transcript variant 1, mRNA [NM_138314]
Sf3b3	0,038147073	2,034872	up	splicing factor 3b, subunit 3 (Sf3b3), mRNA [NM_133953]
Plac8	0,038327172	2,0350668	down	placenta-specific 8 (Plac8), mRNA [NM_139198]
Arap2	0,028701954	2,035486	down	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2 (Arap2), mRNA [NM_178407]
4921531C22Rik	0,029451106	2,035864	down	RIKEN cDNA 4921531C22 gene (4921531C22Rik), non-coding RNA [NR_033782]
Spata7	0,04293355	2,0366714	up	spermatogenesis associated 7 (Spata7), mRNA [NM_178914]
Gadd45gip1	0,005493209	2,0372283	up	growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma interacting protein 1 (Gadd45gip1), mRNA [NM_183358]
Ccdc126	0,036439005	2,038009	up	coiled-coil domain containing 126 (Ccdc126), mRNA [NM_175098]
Wars2	0,036011666	2,03912	up	tryptophanyl tRNA synthetase 2 (mitochondrial) (Wars2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_027462]
Ddx46	0,037190575	2,039139	up	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 46 (Ddx46), mRNA [NM_145975]
Pias3	0,047810096	2,0391555	up	protein inhibitor of activated STAT 3 (Pias3), transcript variant 2, mRNA [NM_018812]
Bcl7c	0,024788128	2,0400233	up	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230063C04 product:inferred: Similar to B-cell CLL/lymphoma 7C {Mus musculus}, full insert sequence. [AK038789]
Gpm6a	0,016995877	2,0402164	down	membrane glycoprotein M6=major CNS myelin protein PLP/DM20 homolog {clone M6a} [mice, brain, mRNA, 1272 nt]. [S65735]
Mtap1b	0,036773015	2,0409923	up	microtubule-associated protein 1B (Mtap1b), mRNA [NM_008634]
Strn4	0,047381695	2,0431411	up	striatin, calmodulin binding protein 4 (Strn4), transcript variant 1, mRNA [NM_133789]
Ypel1	0,04307937	2,0432634	down	yippee-like 1 (Drosophila) (Ypel1), mRNA [NM_023249]
Zfp866	0,043770112	2,0442586	up	zinc finger protein 866 (Zfp866), mRNA [NM_177899]
Cxcr7	0,006233642	2,0446315	up	chemokine (C-X-C motif) receptor 7 (Cxcr7), mRNA [NM_007722]
Dpy19l3	0,008165391	2,0455716	up	"dpy-19-like 3 (C. elegans) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443952] [ENSMUST00000124116]"
Ilf3	0,031918406	2,0458534	up	interleukin enhancer binding factor 3 (Ilf3), transcript variant 1, mRNA [NM_010561]
Slc10a6	0,001367495	2,047464	down	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 6 (Slc10a6), mRNA [NM_029415]
Akr1c19	0,039099284	2,048111	down	aldo-keto reductase family 1, member C19 (Akr1c19), mRNA [NM_001013785]
Galnt11	0,033188075	2,0494823	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430075I06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079811]
Mapk9	0,041359134	2,0498488	up	mitogen-activated protein kinase 9 (Mapk9), transcript variant beta1, mRNA [NM_016961]
Sass6	0,042915702	2,0506227	up	spindle assembly 6 homolog (C. elegans) (Sass6), mRNA [NM_028349]
Galnt11	0,012065694	2,051598	down	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase-like 1 (Galnt11), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_001081421]
Dnali1	0,038201515	2,0522552	down	dynein, axonemal, light intermediate polypeptide 1 (Dnali1), mRNA [NM_175223]
Nisch	0,024572773	2,0522997	up	nischarin mRNA, complete cds. [AF315344]
Ubap2	0,048713494	2,0525887	up	ubiquitin-associated protein 2 (Ubap2), mRNA [NM_026872]
Ankrd28	0,048929837	2,0528052	up	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430019N21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK088541]
Smarcc1	0,038850248	2,0534425	up	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily c, member 1 (Smarcc1), mRNA [NM_009211]
Dcun1d5	0,016769867	2,053495	up	DCN1, defective in cullin neddylation 1, domain containing 5 (S. cerevisiae) (Dcun1d5), mRNA [NM_029775]
Ak7	0,038608376	2,054985	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430521C12 product:hypothetical NAD(P)-binding Rossmann-fold domains structure containing protein, full insert sequence. [AK078221]
Donson	0,043738443	2,0549908	up	downstream neighbor of SON (Donson), mRNA [NM_021720]
Cdkn3	0,023142038	2,0552847	up	cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (Cdkn3), mRNA [NM_028222]
Foxo1	0,022930438	2,0554152	down	forkhead box O1 (Foxo1), mRNA [NM_019739]
March2	0,04597112	2,055479	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830141J12 product:similar to HSPC240 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK036614]
Ndufb2	0,0430977	2,0557868	down	"NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915448] [ENSMUST00000135239]"
	0,022996666	2,0560563	up	"RIKEN cDNA 6530402F18 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923470] [ENSMUST00000154682]"
Gtf2ird2	0,021726044	2,058506	up	GTF2I repeat domain containing 2 (Gtf2ird2), mRNA [NM_053266]
Cenpl	0,016871722	2,059368	up	centromere protein L (Cenpl), transcript variant 2, mRNA [NM_027429]
Rnf26	0,03961541	2,059782	up	ring finger protein 26 (Rnf26), mRNA [NM_153762]
	0,009297286	2,0600815	up	SFRS7_MOUSE (Q8BL97) Splicing factor, arginine/serine-rich 7, partial (11%) [TC1620035]
Usp14	0,018097397	2,061571	up	ubiquitin specific peptidase 14 (Usp14), transcript variant 1, mRNA [NM_021522]
Plekha2	0,036540695	2,0627542	down	pleckstrin homology domain-containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 2 (Plekha2), mRNA [NM_031257]
Ubx2a	0,04183337	2,0632305	down	UBX domain protein 2A (Ubx2a), mRNA [NM_145441]
Heatr1	0,005571063	2,0636659	up	HEAT repeat containing 1 (Heatr1), mRNA [NM_144835]
Ecm1	0,03947142	2,0641308	up	extracellular matrix protein 1 (Ecm1), mRNA [NM_007899]
Mcm7	0,016760327	2,064705	up	minichromosome maintenance deficient 7 (S. cerevisiae) (Mcm7), mRNA [NM_008568]
Itga4	0,01967565	2,067192	down	integrin alpha 4 (Itga4), mRNA [NM_010576]
Metrn	0,026480723	2,067322	up	meteorin, glial cell differentiation regulator (Metrn), mRNA [NM_133719]
4930458D05Rik	0,007117934	2,0678575	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 4930458D05 gene (4930458D05Rik), partial miscRNA [XR_106287]
Gtf2h4	0,022336334	2,0680916	up	general transcription factor II H, polypeptide 4 (Gtf2h4), mRNA [NM_010364]
2810039B14Rik	0,04493583	2,0690577	up	PREDICTED: RIKEN cDNA 2810039B14 gene (2810039B14Rik), miscRNA [XR_105719]
Scrg1	0,031245248	2,070116	down	scrapie responsive gene 1 (Scrg1), mRNA [NM_009136]
2310061C15Rik	0,049575534	2,070766	up	RIKEN cDNA 2310061C15 gene (2310061C15Rik), mRNA [NM_026844]
Ube2s	0,037310883	2,0715637	up	ubiquitin-conjugating enzyme E2S (Ube2s), mRNA [NM_133777]
Ttc19	0,04643678	2,072187	up	tetratricopeptide repeat domain 19 (Ttc19), transcript variant 1, mRNA [NM_028360]
Zc3h14	0,045702014	2,0742514	up	zinc finger CCH type containing 14 (Zc3h14), transcript variant 1, mRNA [NM_029334]
Stoml2	0,030380685	2,0743005	up	stomatin (Epb7.2)-like 2 (Stoml2), mRNA [NM_023231]
Suv39h2	0,03835539	2,0754852	up	suppressor of variegation 3-9 homolog 2 (Drosophila) (Suv39h2), transcript variant 1, mRNA [NM_022724]
Ttc21b	0,015342163	2,075719	up	tetratricopeptide repeat domain 21B (Ttc21b), mRNA [NM_001047604]
Nampt	0,035171974	2,0757875	down	nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_021524]
Pom121	0,010380203	2,0759141	up	nuclear pore membrane protein 121 (Pom121), mRNA [NM_148932]
Stk36	0,02708902	2,0761795	up	serine/threonine kinase 36 (fused homolog, Drosophila) (Stk36), mRNA [NM_175031]
Mcph1	0,030342167	2,07644	up	microcephaly, primary autosomal recessive 1 (Mcph1), mRNA [NM_173189]
1500002O20Rik	0,030219927	2,0772767	up	RIKEN cDNA 1500002O20 gene (1500002O20Rik), mRNA [NM_028047]
Trim13	0,047795627	2,0775752	down	tripartite motif-containing 13 (Trim13), transcript variant 2, mRNA [NM_023233]
Snora3	0,011946706	2,077639	up	small nucleolar RNA, H/ACA box 3 (Snora3), small nucleolar RNA [NR_028079]
Stoml2	0,031406824	2,0782578	up	stomatin (Epb7.2)-like 2 (Stoml2), mRNA [NM_023231]
Syne1	0,0460634	2,078802	down	synaptic nuclear envelope 1 (Syne1), transcript variant 1, mRNA [NM_153399]
Eef1e1	0,042558268	2,078881	up	eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon 1 (Eef1e1), mRNA [NM_025380]
Wnk1	0,043361202	2,0789924	down	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430573H23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032505]
Ces2e	0,047320344	2,079686	up	carboxylesterase 2E (Ces2e), transcript variant 1, mRNA [NM_172759]
2900006A17Rik	0,011377946	2,0800273	up	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900006A17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013487]
Nvl	0,045376495	2,0800717	up	nuclear VCP-like (Nvl), mRNA [NM_026171]
Rrp7a	0,015602898	2,0800982	up	ribosomal RNA processing 7 homolog A (S. cerevisiae) (Rrp7a), mRNA [NM_029101]
Dph3b-ps	0,046366177	2,0806663	up	"DPH3B, KTI11 homolog B (S. cerevisiae), pseudogene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3647154] [ENSMUST00000076359]"
Phc2	0,027516518	2,0809753	up	polyhomeotic-like 2 (Drosophila) (Phc2), transcript variant 1, mRNA [NM_018774]
Nde1	0,040524803	2,081179	up	nuclear distribution gene E homolog 1 (A nidulans) (Nde1), transcript variant a, mRNA [NM_023317]
Cenpf	0,04126586	2,0823116	up	centromere protein F (Cenpf), mRNA [NM_001081363]
Hoxc6	0,01946266	2,0829756	up	Mouse mRNA for HOX 3.3 PII transcript. [X16511]
Cdk5rap2	0,016455077	2,0834582	up	CDK5 regulatory subunit associated protein 2 (Cdk5rap2), mRNA [NM_145990]
Pafah1b2	0,031947747	2,0835478	up	platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 2 (Pafah1b2), mRNA [NM_008775]
Mipol1	0,03155455	2,083769	up	mirror-image polydactyly gene 1 homolog (human) (Mipol1), mRNA [NM_001164370]
Ccdc104	0,03353322	2,084537	up	coiled-coil domain containing 104 (Ccdc104), mRNA [NM_025740]
Serinc5	0,046242796	2,0863795	down	serine incorporator 5 (Serinc5), mRNA [NM_172588]
Abhd12	0,04457531	2,0871809	down	abhydrolase domain containing 12 (Abhd12), mRNA [NM_024465]
Ipo4	0,028877968	2,0884285	up	importin 4 (Ipo4), mRNA [NM_024267]
Kif11	0,02873565	2,0889802	up	kinesin family member 11 (Kif11), mRNA [NM_010615]
Mki67	0,040739696	2,089134	up	antigen identified by monoclonal antibody Ki 67 (Mki67), mRNA [NM_001081117]
Wdr31	0,022887569	2,09091	up	WD repeat domain 31 (Wdr31), mRNA [NM_023597]
LOC100503775	0,04781439	2,091151	up	PREDICTED: hypothetical LOC100503775, transcript variant 2 (LOC100503775), partial miscRNA [XR_106883]
Cdca2	0,011221981	2,0917485	up	cell division cycle associated 2 (Cdca2), transcript variant 2, mRNA [NM_175384]
Mki67	0,049755655	2,0917885	up	antigen identified by monoclonal antibody Ki 67 (Mki67), mRNA [NM_001081117]
St7	0,048203014	2,0921035	up	suppression of tumorigenicity 7 (St7), transcript variant 1, mRNA [NM_022332]
Rps12	0,019691473	2,0945034	up	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3426403C01 product:ribosomal protein S12, full insert sequence. [AK132208]
Bace1	0,030860767	2,095561	up	beta-site APP cleaving enzyme 1 (Bace1), transcript variant 1, mRNA [NM_011792]
Hnrnpa1	0,008804869	2,0957487	up	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (Hnrnpa1), transcript variant 1, mRNA [NM_010447]
Dnajc9	0,0335056	2,0960956	up	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 9 (Dnajc9), mRNA [NM_134081]
	0,026432076	2,0972683	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				library, clone:D430045L09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085158]
Tec	0,025133323	2,0974476	down	tec protein tyrosine kinase (Tec), transcript variant 1, mRNA [NM_001113460]
Tead1	0,022722991	2,097995	up	TEA domain family member 1 (Tead1), transcript variant 1, mRNA [NM_001166584]
Slc22a23	0,027565198	2,0987542	down	solute carrier family 22, member 23 (Slc22a23), mRNA [NM_001033167]
Fam20b	0,014060015	2,1001196	up	family with sequence similarity 20, member B (Fam20b), mRNA [NM_145413]
Urm1	0,04047095	2,101401	up	ubiquitin related modifier 1 homolog (S. cerevisiae) (Urm1), mRNA [NM_026615]
Fbxo5	0,01948653	2,1018362	up	F-box protein 5 (Fbxo5), mRNA [NM_025995]
Sgms1	0,016749494	2,103825	down	sphingomyelin synthase 1 (Sgms1), transcript variant 2, mRNA [NM_144792]
Thoc3	0,016418101	2,1043463	up	THO complex 3 (Thoc3), mRNA [NM_028597]
Mta1	0,013630166	2,1047528	up	metastasis associated 1 (Mta1), mRNA [NM_054081]
Hdac6	0,02907611	2,1052597	up	histone deacetylase 6 (Hdac6), transcript variant 1, mRNA [NM_010413]
Cysltr1	0,04273771	2,1058207	down	cysteinyl leukotriene receptor 1 (Cysltr1), mRNA [NM_021476]
Suc1a2	0,042530075	2,1058486	down	succinate-Coenzyme A ligase, ADP-forming, beta subunit (Suc1a2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_011506]
Kbtbd11	0,01712246	2,1067476	down	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 11 (Kbtbd11), mRNA [NM_029116]
Cnot6l	0,024815783	2,108218	down	CCR4-NOT transcription complex, subunit 6-like (Cnot6l), transcript variant 2, mRNA [NM_178854]
Oscp1	0,03592993	2,1101298	up	organic solute carrier partner 1 (Oscp1), mRNA [NM_172701]
Wsb1	0,048389632	2,1105638	up	WD repeat and SOCS box-containing 1 (Wsb1), transcript variant 2, mRNA [NM_001042565]
Rhobtb3	0,03128568	2,1115227	up	Rho-related BTB domain containing 3 (Rhobtb3), mRNA [NM_028493]
Nr4a3	0,038711153	2,1121545	down	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (Nr4a3), mRNA [NM_015743]
	0,04028074	2,1123142	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930108O06 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK037075]
Cdk6	0,016659115	2,1126032	up	cyclin-dependent kinase 6 (Cdk6), mRNA [NM_009873]
Pycl	0,04733859	2,1126153	up	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110058B13 product:pyrroline-5-carboxylate reductase-like, full insert sequence. [AK004291]
2610027L16Rik	0,022671789	2,1126382	up	RIKEN cDNA 2610027L16 gene (2610027L16Rik), mRNA [NM_026403]
Slc25a47	0,015398066	2,1141202	up	solute carrier family 25, member 47 (Slc25a47), mRNA [NM_001012310]
Snapc2	0,039187808	2,1151962	up	small nuclear RNA activating complex, polypeptide 2 (Snapc2), mRNA [NM_133968]
Atpbd4	0,038854077	2,115534	up	ATP binding domain 4 (Atpbd4), mRNA [NM_025675]
5330439B14Rik	0,011636323	2,1156778	down	RIKEN cDNA 5330439B14 gene (5330439B14Rik), non-coding RNA [NR_037679]
Phgdh	0,015435056	2,1170752	up	3-phosphoglycerate dehydrogenase (Phgdh), mRNA [NM_016966]
Cenpm	0,019613255	2,1173785	up	centromere protein M (Cenpm), transcript variant 2, mRNA [NM_178269]
Alg2	0,030484179	2,1175518	up	asparagine-linked glycosylation 2 homolog (yeast, alpha-1,3-mannosyltransferase) (Alg2), mRNA [NM_019998]
Isy1	0,027899086	2,1183317	up	ISY1 splicing factor homolog (S. cerevisiae) (Isy1), mRNA [NM_133934]
Gsg2	0,0421942	2,118766	up	germ cell-specific gene 2 (Gsg2), mRNA [NM_010353]
Smpd3	0,040807396	2,1201875	down	sphingomyelin phosphodiesterase 3, neutral (Smpd3), mRNA [NM_021491]
Isy1	0,03550856	2,124136	up	ISY1 splicing factor homolog (S. cerevisiae) (Isy1), mRNA [NM_133934]
Abhd12	0,046883028	2,1244	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030454F15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031569]
Ube2s	0,03631566	2,1254566	up	adult male spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:0910001J09 product:ubiquitin carrier protein E2 homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK003078]
Nrcam	0,01778922	2,1255434	down	neuron-glia-CAM-related cell adhesion molecule (Nrcam),

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				transcript variant 1, mRNA [NM_176930]
5430416O09Rik	0,014977494	2,1262941	down	RIKEN cDNA 5430416O09 gene (5430416O09Rik), non-coding RNA [NR_033355]
Tssc4	0,024330428	2,1272664	up	tumor-suppressing subchromosomal transferable fragment 4 (Tssc4), transcript variant 1, mRNA [NM_020285]
	0,028020056	2,1274004	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430022L01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034668]
Brms1l	0,019361798	2,1283941	up	breast cancer metastasis-suppressor 1-like (Brms1l), mRNA [NM_001037756]
Cchcr1	0,013542064	2,1284704	up	coiled-coil alpha-helical rod protein 1 (Cchcr1), mRNA [NM_146248]
Drosha	0,037427403	2,1300955	up	drosha, ribonuclease type III (Drosha), transcript variant 2, mRNA [NM_026799]
Nek7	0,04081005	2,1305785	down	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 7 (Nek7), mRNA [NM_021605]
Cdc37l1	0,04068309	2,1309855	down	cell division cycle 37 homolog (S. cerevisiae)-like 1 (Cdc37l1), mRNA [NM_025950]
Trmt2a	0,038009945	2,1330109	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730543E18 product:HpaII tiny fragments locus 9c, full insert sequence. [AK017819]
Igf1	0,00422237	2,1339998	down	insulin-like growth factor 1 (Igf1), transcript variant 1, mRNA [NM_010512]
2610002I17Rik	0,020214925	2,135162	up	RIKEN cDNA 2610002I17 (2610002I17Rik), mRNA [NM_001081381]
Acss1	0,04579786	2,1362455	down	acyl-CoA synthetase short-chain family member 1 (Acss1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_080575]
Wdr61	0,033487793	2,136246	down	"WD repeat domain 61 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1917493] [ENSMUST00000170032]"
Pde4dip	0,042398274	2,1365042	up	phosphodiesterase 4D interacting protein (myomegalin) (Pde4dip), transcript variant 2, mRNA [NM_178080]
Mre11a	0,028987978	2,1371384	up	meiotic recombination 11 homolog A (S. cerevisiae) (Mre11a), mRNA [NM_018736]
Cfh	0,017832734	2,1374884	down	complement component factor h (Cfh), mRNA [NM_009888]
Nme1	0,043029778	2,1377223	up	non-metastatic cells 1, protein (NM23A) expressed in (Nme1), mRNA [NM_008704]
Gpr62	0,02737841	2,1381006	up	G protein-coupled receptor 62 (Gpr62), mRNA [NM_001159652]
Foxk2	0,014302233	2,1381798	up	forkhead box K2 (Foxk2), mRNA [NM_001080932]
Frat1	0,027115006	2,1387165	up	frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas (Frat1), mRNA [NM_008043]
Tubg2	0,030838048	2,1390975	up	tubulin, gamma 2 (Tubg2), mRNA [NM_134028]
Abi3bp	0,04959259	2,139172	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130017E17 product:Hypothetical fibronectin type III domain containing protein, full insert sequence. [AK051214]
Lrrc42	0,019845499	2,143182	up	leucine rich repeat containing 42 (Lrrc42), mRNA [NM_029985]
Mocos	0,044480428	2,1442819	down	molybdenum cofactor sulfuryase (Mocos), mRNA [NM_026779]
Zfp828	0,038052317	2,1444361	up	zinc finger protein 828 (Zfp828), mRNA [NM_181854]
Gm10266	0,016296925	2,1456263	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833432L19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK029420]
Suv39h2	0,03395632	2,1457894	up	suppressor of variegation 3-9 homolog 2 (Drosophila) (Suv39h2), transcript variant 1, mRNA [NM_022724]
Fhit	0,049841374	2,1459863	down	fragile histidine triad gene (Fhit), mRNA [NM_010210]
1700123L14Rik	0,029353078	2,146105	up	RIKEN cDNA 1700123L14 gene (1700123L14Rik), non-coding RNA [NR_003643]
Pex13	0,035894036	2,1466298	down	peroxisomal biogenesis factor 13 (Pex13), mRNA [NM_023651]
	0,035290826	2,1476233	up	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630042D01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041851]
	0,03290023	2,1480842	up	AGENCOURT_10114625 NIH_MGC_134 cDNA clone IMAGE:6507296 5', mRNA sequence [BU512393]
	0,024391811	2,1482284	up	"RIKEN cDNA 5330430P22 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915441] [ENSMUST00000140736]"
Ilk	0,045300473	2,148999	up	integrin linked kinase (Ilk), transcript variant 2, mRNA [NM_010562]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Pin1	0,014015119	2,1490457	up	protein (peptidyl-prolyl cis/trans isomerase) NIMA-interacting 1 (Pin1), mRNA [NM_023371]
Hnmpk	0,03783799	2,1500819	up	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (Hnmpk), mRNA [NM_025279]
Cask	0,022232907	2,152583	up	calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (MAGUK family) (Cask), mRNA [NM_009806]
Sec13	0,048261207	2,152994	up	SEC13 homolog (S. cerevisiae) (Sec13), mRNA [NM_024206]
1700088E04Rik	0,02799043	2,1534007	up	RIKEN cDNA 1700088E04 gene (1700088E04Rik), mRNA [NM_138581]
Atp13a3	0,043550566	2,1548116	up	ATPase type 13A3 (Atp13a3), transcript variant 2, mRNA [NM_001128094]
8430410A17Rik	0,018612543	2,1562908	up	RIKEN cDNA 8430410A17 gene (8430410A17Rik), mRNA [NM_173737]
Apoc2	0,02995174	2,1571572	up	apolipoprotein C-II (Apoc2), mRNA [NM_009695]
Pik3r1	0,04223005	2,1574113	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA [NM_001077495]
Plekkg2	0,03913422	2,1577358	up	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 2 (Plekkg2), transcript variant 1, mRNA [NM_138752]
Sf1	0,027779033	2,1581395	down	"splicing factor 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1095403] [ENSMUST00000146298]"
5730508B09Rik	0,02875035	2,1581688	down	RIKEN cDNA 5730508B09 gene (5730508B09Rik), mRNA [NM_027482]
Gapvd1	0,04755237	2,1584475	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030003C18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053113]
Fgl2	0,049379826	2,1585102	down	fibrinogen-like protein 2 (Fgl2), mRNA [NM_008013]
Ets1	0,047290776	2,1585238	up	E26 avian leukemia oncogene 1, 5' domain (Ets1), transcript variant 1, mRNA [NM_011808]
2210012G02Rik	0,041192114	2,1595318	down	RIKEN cDNA 2210012G02 gene (2210012G02Rik), mRNA [NM_025617]
Arl4a	0,045968335	2,1599276	down	ADP-ribosylation factor-like 4A (Arl4a), transcript variant 2, mRNA [NM_001039515]
Dhfr	0,03342402	2,1603796	up	dihydrofolate reductase (dhfr) mRNA, complete cds. [L26316]
Ssca1	0,042185433	2,1609564	up	Sjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1 homolog (human) (Ssca1), mRNA [NM_020491]
Wdr4	0,026210677	2,1612597	up	WD repeat domain 4 (Wdr4), mRNA [NM_021322]
Slc29a2	0,027305312	2,161369	up	solute carrier family 29 (nucleoside transporters), member 2 (Slc29a2), mRNA [NM_007854]
Nfil3	0,047438595	2,1631138	up	nuclear factor, interleukin 3, regulated (Nfil3), mRNA [NM_017373]
Hps3	0,038551167	2,163284	down	Hermansky-Pudlak syndrome 3 homolog (human) (Hps3), transcript variant 3, mRNA [NM_001146324]
Znht3	0,026506662	2,1633885	up	zinc finger, HIT type 3 (Znht3), mRNA [NM_001005223]
Mettl11a	0,032057665	2,1638196	up	methyltransferase like 11A (Mettl11a), mRNA [NM_170592]
Eif3b	0,04273368	2,1644988	up	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B (Eif3b), mRNA [NM_133916]
A030005L19Rik	0,044335354	2,169757	down	6 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A030005L19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020696]
Gmpr2	0,037950814	2,1748698	up	guanosine monophosphate reductase 2 (Gmpr2), mRNA [NM_177992]
Fip11	0,0199526	2,1769245	up	FIP1 like 1 (S. cerevisiae) (Fip11), transcript variant 2, mRNA [NM_024183]
Ift74	0,03694088	2,1781309	up	intraflagellar transport 74 homolog (Chlamydomonas) (Ift74), mRNA [NM_026319]
Nupl2	0,02493428	2,1784778	up	nucleoporin like 2 (Nupl2), mRNA [NM_153092]
Slc34a3	0,03750245	2,1786168	down	solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 3 (Slc34a3), mRNA [NM_080854]
D630033O11Rik	0,04614332	2,1794147	up	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630033O11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052711]
BB283564	0,047204323	2,1799994	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230212121 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045571]
Sdr9c7	0,047492377	2,180098	down	4short chain dehydrogenase/reductase family 9C, member 7 (Sdr9c7), mRNA [NM_027301]
Rmnd5a	0,039949853	2,1804395	down	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (S. cerevisiae) (Rmnd5a), mRNA [NM_024288]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

B9d1	0,046850953	2,1807935	up	B9 protein domain 1 (B9d1), mRNA [NM_013717]
Utp6	0,019465435	2,183458	up	UTP6, small subunit (SSU) processome component, homolog (yeast) (Utp6), mRNA [NM_144826]
Lca5	0,025790926	2,1848543	up	Leber congenital amaurosis 5 (human) (Lca5), transcript variant 2, mRNA [NM_027448]
Gm1943	0,032577224	2,1884866	up	predicted gene 1943 (Gm1943), non-coding RNA [NR_002928]
LOC100503489	0,046544593	2,190688	down	PREDICTED: hypothetical LOC100503489 (LOC100503489), partial miscRNA [XR_106635]
Map3k1	0,044266816	2,1915126	down	mitogen-activated protein kinase kinase 1 (Map3k1), mRNA [NM_011945]
BC046331	0,039355874	2,1934135	up	cDNA sequence BC046331 (BC046331), mRNA [NM_177673]
Aven	0,049196552	2,1936326	down	"apoptosis, caspase activation inhibitor [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921518] [ENSMUST00000003705]"
Mycbp2	0,034997776	2,195196	down	"MYC binding protein 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2179432] [ENSMUST00000162762]"
Peli1	0,040385175	2,195932	down	pellino 1 (Peli1), mRNA [NM_023324]
Eml5	0,04348932	2,1967852	up	echinoderm microtubule associated protein like 5 (Eml5), mRNA [NM_001081191]
Olfr8	0,04865978	2,1968	down	olfactory receptor 8 (Olfr8), mRNA [NM_207201]
Ggt5	0,031984955	2,1968656	down	gamma-glutamyltransferase 5 (Ggt5), mRNA [NM_011820]
Dkc1	0,048093755	2,1985924	up	dyskeratosis congenita 1, dyskerin homolog (human) (Dkc1), mRNA [NM_001030307]
Slc39a8	0,002925689	2,199662	down	solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 8 (Slc39a8), transcript variant 3, mRNA [NM_026228]
Ssr1	0,02210601	2,2002783	up	signal sequence receptor, alpha (Ssr1), mRNA [NM_025965]
Mrto4	0,039461993	2,20054	up	MRT4, mRNA turnover 4, homolog (S. cerevisiae) (Mrto4), mRNA [NM_023536]
Rab3ip	0,049039274	2,2015116	up	RAB3A interacting protein (Rab3ip), mRNA [NM_001003950]
Oip5	0,04857037	2,2022765	up	Opa interacting protein 5 (Oip5), mRNA [NM_001042653]
Ctbp2	0,048657686	2,2028332	up	C-terminal binding protein 2 (Ctbp2), transcript variant 2, mRNA [NM_009980]
Cenpl	0,019359307	2,2031627	up	centromere protein L (Cenpl), transcript variant 2, mRNA [NM_027429]
Incenp	0,03987435	2,2038333	up	inner centromere protein (Incenp), mRNA [NM_016692]
Tmem209	0,0317058	2,203854	up	transmembrane protein 209 (Tmem209), mRNA [NM_178625]
Il15	0,030379703	2,2053256	down	interleukin 15 (Il15), mRNA [NM_008357]
Slc9a6	0,032020487	2,2060223	down	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 6 (Slc9a6), mRNA [NM_172780]
Ggt5	0,022530753	2,206223	down	gamma-glutamyltransferase 5 (Ggt5), mRNA [NM_011820]
Cdc25b	0,021915346	2,2068684	up	cell division cycle 25 homolog B (S. pombe) (Cdc25b), transcript variant 1, mRNA [NM_023117]
Laptm5	0,032974143	2,2082622	down	lysosomal-associated protein transmembrane 5 (Laptm5), mRNA [NM_010686]
Zfyve28	0,027795276	2,2089994	down	zinc finger, FYVE domain containing 28 (Zfyve28), mRNA [NM_001015039]
Rtel1	0,04063494	2,2092133	up	regulator of telomere elongation helicase 1 (Rtel1), transcript variant 1, mRNA [NM_001001882]
Ube2v2	0,04680979	2,2146132	down	ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 2 (Ube2v2), transcript variant 1, mRNA [NM_023585]
Sav1	0,034042906	2,2154503	up	salvador homolog 1 (Drosophila) (Sav1), mRNA [NM_022028]
E330013P04Rik	0,006095854	2,217337	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930018118 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK036852]
Enc1	0,049294386	2,2188714	up	ectodermal-neural cortex 1 (Enc1), mRNA [NM_007930]
Wwtr1	0,043522082	2,219654	up	WW domain containing transcription regulator 1 (Wwtr1), transcript variant 2, mRNA [NM_133784]
Asah2	0,047760688	2,2220724	down	N-acylsphingosine amidohydrolase 2 (Asah2), mRNA [NM_018830]
Akr1cl	0,044485677	2,2223725	down	"aldo-keto reductase family 1, member C-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918111] [ENSMUST00000160283]"
9130401L11Rik	0,026358109	2,2223897	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830143H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036628]
Gm4827	0,020429298	2,2226825	up	PREDICTED: predicted gene 4827 (Gm4827), miscRNA [XR_035106]
Tmem62	0,024056599	2,2227936	down	transmembrane protein 62 (Tmem62), mRNA [NM_175285]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Add3	0,030167472	2,223774	down	adducin 3 (gamma) (Add3), transcript variant 2, mRNA [NM_013758]
Pik3ip1	0,020239191	2,2238014	down	phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1 (Pik3ip1), mRNA [NM_178149]
Tmem5	0,03735023	2,2243934	up	transmembrane protein 5 (Tmem5), mRNA [NM_153059]
Shmt2	0,043591097	2,2249327	up	serine hydroxymethyltransferase 2 (mitochondrial) (Shmt2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_028230]
Espl1	0,042734805	2,2249362	up	extra spindle poles-like 1 (S. cerevisiae) (Espl1), mRNA [NM_001014976]
	0,023938013	2,2252266	up	Q6GTH9_MOUSE (Q6GTH9) Neurogenin 2 (0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130304I06 product:neurogenin 2, full insert sequence), partial (5%) [TC1658167]
Polr2c	0,019546222	2,2252557	up	polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide C (Polr2c), mRNA [NM_009090]
Trim32	0,024489924	2,2275996	up	tripartite motif-containing 32 (Trim32), transcript variant 1, mRNA [NM_053084]
1500002C15Rik	0,04468023	2,2284365	up	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830450I24 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK161750]
Rab15	0,019115867	2,2291064	up	RAB, member of RAS oncogene family-like 5 (Rab15), mRNA [NM_026073]
Tmem117	0,046566084	2,2292523	up	transmembrane protein 117 (Tmem117), mRNA [NM_178789]
Zfp689	0,019103605	2,2304702	up	zinc finger protein 689 (Zfp689), mRNA [NM_175163]
Lins	0,011461905	2,230596	up	lines homolog (Drosophila) (Lins), transcript variant 1, mRNA [NM_152815]
	0,018138269	2,2317808	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630044P20 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK041893]
Tfdp1	0,04446224	2,2323232	up	transcription factor Dp 1 (Tfdp1), mRNA [NM_009361]
Ncs1	0,034512974	2,2331862	up	neuronal calcium sensor 1 (Ncs1), mRNA [NM_019681]
Bmi1	0,037830543	2,2334273	up	Bmi1 polycomb ring finger oncogene (Bmi1), mRNA [NM_007552]
Cir1	0,034317978	2,2339878	down	corepressor interacting with RBPJ, 1 (Cir1), mRNA [NM_025854]
Tmpo	0,046566054	2,23434	down	thymopoietin (Tmpo), transcript variant 6, mRNA [NM_001080134]
Supt3h	0,015773382	2,2345774	up	suppressor of Ty 3 homolog (S. cerevisiae) (Supt3h), mRNA [NM_178652]
Creb5	0,0373838	2,2347512	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130032G03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051306]
Taf9b	0,048244454	2,2370896	down	TAF9B RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor (Taf9b), transcript variant 2, mRNA [NM_001001176]
Etv5	0,029956346	2,237368	up	ets variant gene 5 (Etv5), mRNA [NM_023794]
Pdlim5	0,026393699	2,2390823	up	PDZ and LIM domain 5 (Pdlim5), transcript variant 1, mRNA [NM_019808]
Hpse	0,030344004	2,2392998	down	heparanase (Hpse), mRNA [NM_152803]
Prpsap1	0,037061553	2,239743	up	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 1 (Prpsap1), mRNA [NM_026364]
Ift81	0,047352638	2,240198	up	intraflagellar transport 81 homolog (Chlamydomonas) (Ift81), mRNA [NM_009879]
6330509M05Rik	0,036332447	2,2410252	down	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330509M05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031957]
	0,04860309	2,2458282	up	adult male spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A330078N24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039656]
Mttp	0,041733876	2,2463992	up	microsomal triglyceride transfer protein (Mttp), transcript variant 2, mRNA [NM_008642]
Fbxo30	0,040666368	2,247119	down	F-box protein 30 (Fbxo30), transcript variant 1, mRNA [NM_027968]
Cenpp	0,013760413	2,2482853	up	centromere protein P (Cenpp), mRNA [NM_025495]
Abi3bp	0,006949299	2,2485433	down	ABI gene family, member 3 (NESH) binding protein (Abi3bp), transcript variant 5, mRNA [NM_001014423]
Cpeb4	0,005809895	2,248657	down	"cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914829] [ENSMUST00000109412]"
8030488J09Rik	0,030454746	2,2496796	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				enriched library, clone:8030488J09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020221]
Ppp6c	0,014112105	2,251191	down	"protein phosphatase 6, catalytic subunit [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915107] [ENSMUST00000028087]"
Apitd1	0,014586827	2,252532	up	apoptosis-inducing, TAF9-like domain 1 (Apitd1), mRNA [NM_027263]
Smn1	0,011248997	2,2526424	up	survival motor neuron 1 (Smn1), mRNA [NM_011420]
Ngfrap1	0,044748496	2,252975	up	nerve growth factor receptor (TNFRSF16) associated protein 1 (Ngfrap1), transcript variant 1, mRNA [NM_009750]
Glt28d2	0,03654708	2,253355	down	glycosyltransferase 28 domain containing 2 (Glt28d2), mRNA [NM_177130]
Asf1a	0,048171714	2,2561836	down	ASF1 anti-silencing function 1 homolog A (S. cerevisiae) (Asf1a), mRNA [NM_025541]
Krtap5-1	0,014148432	2,2563672	down	keratin associated protein 5-1 (Krtap5-1), mRNA [NM_015808]
	0,03311924	2,2574258	down	"predicted gene 13594 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3702953] [ENSMUST00000137582]"
Eri3	0,040663294	2,2574735	up	exoribonuclease 3 (Eri3), mRNA [NM_080469]
Gm5382	0,04515523	2,2586725	down	predicted gene 5382 (Gm5382), mRNA [NM_001034100]
Lsm3	0,048889987	2,259396	up	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610005D18 product:RIKEN cDNA 2610005D18 gene, full insert sequence. [AK011315]
Gclc	0,007256995	2,260252	down	glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit (Gclc), mRNA [NM_010295]
Wdr12	0,02589079	2,2621336	up	WD repeat domain 12 (Wdr12), transcript variant 2, mRNA [NM_021312]
Sik3	0,034590647	2,2622225	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730525O22 product:weakly similar to SNF1 FAMILY PROTEIN KINASE (FRAGMENT) [Arabidopsis thaliana], full insert sequence. [AK017789]
Mtm1	0,010715374	2,262484	down	X-linked myotubular myopathy gene 1 (Mtm1), transcript variant 3, mRNA [NM_019926]
Fgl2	0,014092593	2,2625346	down	fibrinogen-like protein 2 (Fgl2), mRNA [NM_008013]
Tmx1	0,045568183	2,262731	up	thioredoxin-related transmembrane protein 1 (Tmx1), mRNA [NM_028339]
	0,019597162	2,262985	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330158G14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034127]
AA986860	0,047691915	2,264022	down	expressed sequence AA986860 (AA986860), mRNA [NM_177604]
Nop16	0,02639667	2,2647574	up	NOP16 nucleolar protein homolog (yeast) (Nop16), mRNA [NM_178605]
Pop1	0,029420627	2,2651277	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4932434G09 product:similar to RIBONUCLEASES P/MRP PROTEIN SUBUNIT POP1 (EC 3.1.26.5) (HPOP1) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK016547]
Ccdc34	0,049276046	2,2668507	up	coiled-coil domain containing 34 (Ccdc34), mRNA [NM_026613]
Ckap2	0,023569377	2,2671926	up	cytoskeleton associated protein 2 (Ckap2), mRNA [NM_001004140]
	0,002003738	2,268724	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030024E12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050838]
Dirc2	0,025943736	2,2689803	down	"disrupted in renal carcinoma 2 (human) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2387188] [ENSMUST00000023554]"
Map3k13	0,035625204	2,269519	down	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 13 (Map3k13), mRNA [NM_172821]
Cecr6	0,015695652	2,271036	down	cat eye syndrome chromosome region, candidate 6 homolog (human) (Cecr6), mRNA [NM_033567]
Hsf3	0,019512076	2,2716866	down	heat shock transcription factor 3 (Hsf3), mRNA [NM_172931]
Pom121	0,04989412	2,2718327	up	nuclear pore membrane protein 121 (Pom121), mRNA [NM_148932]
Fxr1	0,025534954	2,2730553	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530073J07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020641]
Spag5	0,02595206	2,2735205	up	sperm associated antigen 5 (Spag5), mRNA [NM_017407]
Gm5803	0,011543953	2,2738166	up	predicted gene 5803 (Gm5803), mRNA [NM_001165971]
Gch1	0,016419131	2,2741725	down	GTP cyclohydrolase 1 (Gch1), mRNA [NM_008102]
Reck	0,012808005	2,2754645	down	reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs (Reck), mRNA [NM_016678]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

0610040J01Rik	0,046298	2,279009	up	RIKEN cDNA 0610040J01 gene (0610040J01Rik), mRNA [NM_029554]
D230035N22Rik	0,039637376	2,2794707	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230035N22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084389]
Ptpn9	0,020863917	2,279773	up	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 9 (Ptpn9), mRNA [NM_019651]
Tmem150a	0,04256276	2,2798755	up	transmembrane protein 150A (Tmem150a), mRNA [NM_144916]
Cenpp	0,004757255	2,280244	up	centromere protein P (Cenpp), mRNA [NM_025495]
Dlg5	0,02551192	2,2803488	up	discs, large homolog 5 (Drosophila) (Dlg5), transcript variant 1, mRNA [NM_001163513]
Skap1	0,021439902	2,2809196	down	src family associated phosphoprotein 1 (Skap1), transcript variant 1, mRNA [NM_001033186]
Krt85	0,017474392	2,2832222	down	keratin 85 (Krt85), mRNA [NM_016879]
	0,041619614	2,2834227	up	"HUMRRL3A ribosomal protein L3 (Homo sapiens) (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (9%) [TC1669390]"
Trps1	0,039897945	2,285416	up	atypical GATA protein TRPS1 (Trps1) mRNA, complete cds. [AF346836]
Gpr150	0,04782244	2,2856493	up	G protein-coupled receptor 150 (Gpr150), mRNA [NM_175495]
	0,037738632	2,287177	up	Mus musculus, clone IMAGE:4006890, mRNA, partial cds. [BC012698]
Impdh2	0,019915788	2,2879138	up	inosine 5'-phosphate dehydrogenase 2 (Impdh2), mRNA [NM_011830]
5730455P16Rik	0,036981665	2,292586	up	RIKEN cDNA 5730455P16 gene (5730455P16Rik), mRNA [NM_027472]
Dgkh	0,04320402	2,2933705	up	diacylglycerol kinase, eta (Dgkh), mRNA [NM_001081336]
Ptpla	0,010718563	2,2937667	up	protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member a (Ptpla), transcript variant 1, mRNA [NM_013935]
4930579G18Rik	0,031875834	2,2938147	down	RIKEN cDNA 4930579G18 gene (4930579G18Rik), non-coding RNA [NR_038053]
Lrdd	0,042499423	2,2952096	up	leucine-rich and death domain containing (Lrdd), mRNA [NM_022654]
	0,017584244	2,2969851	down	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630032121 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036074]
Iqcb1	0,017754307	2,297136	up	IQ calmodulin-binding motif containing 1 (Iqcb1), mRNA [NM_177128]
Napepld	0,033695728	2,2987561	down	N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D (Napepld), mRNA [NM_178728]
2010317E24Rik	0,00484782	2,2997437	up	RIKEN cDNA 2010317E24 gene (2010317E24Rik), mRNA [NM_001081085]
Rbm19	0,020864487	2,3000069	up	RNA binding motif protein 19 (Rbm19), mRNA [NM_028762]
Fam72a	0,028829394	2,3021069	up	family with sequence similarity 72, member A (Fam72a), mRNA [NM_175382]
Atp8b1	0,049435515	2,3021939	down	ATPase, class I, type 8B, member 1 (Atp8b1), mRNA [NM_001001488]
Gabra2	0,049940296	2,3032804	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130038H23 product:gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 2, full insert sequence. [AK048165]
Tmem62	0,031649087	2,3036113	down	transmembrane protein 62 (Tmem62), mRNA [NM_175285]
Itk	0,03824888	2,306528	down	IL2-inducible T-cell kinase (Itk), mRNA [NM_010583]
Kif14	0,0275193	2,307305	up	kinesin family member 14 (Kif14), mRNA [NM_001081258]
1200009I06Rik	0,04253425	2,3077984	up	RIKEN cDNA 1200009I06 gene (1200009I06Rik), mRNA [NM_028807]
Pcgf2	0,032418575	2,3078911	up	polycomb group ring finger 2 (Pcgf2), transcript variant 1, mRNA [NM_009545]
Cct3	0,034593064	2,3087134	up	chaperonin containing Tcp1, subunit 3 (gamma) (Cct3), mRNA [NM_009836]
Whsc1	0,04626087	2,3089676	up	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (human) (Whsc1), transcript variant 1, mRNA [NM_001081102]
Nrip3	0,027365256	2,3101294	down	nuclear receptor interacting protein 3 (Nrip3), mRNA [NM_020610]
Scaf11	0,007433989	2,3102367	up	SR-related CTD-associated factor 11 (Scaf11), mRNA [NM_028148]
Ncapd2	0,037774343	2,3104866	up	non-SMC condensin I complex, subunit D2 (Ncapd2), mRNA [NM_146171]
	0,03443007	2,310677	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				enriched library, clone:B930046O03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047300]
Rsl1d1	0,026881741	2,3123367	up	ribosomal L1 domain containing 1 (Rsl1d1), mRNA [NM_025546]
0610007P08Rik	0,04839442	2,312485	down	RIKEN cDNA 0610007P08 gene (0610007P08Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_023507]
Gramd3	0,019908603	2,3151844	down	GRAM domain containing 3 (Gramd3), mRNA [NM_026240]
Ccdc80	0,018138243	2,3172376	down	coiled-coil domain containing 80 (Ccdc80), mRNA [NM_026439]
Ccl25	0,01287369	2,3174438	up	chemokine (C-C motif) ligand 25 (Ccl25), transcript variant 1, mRNA [NM_009138]
Serpnb3c	0,0499038	2,319728	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 3C (Serpnb3c), mRNA [NM_201363]
Fam84b	0,027003994	2,3197455	down	family with sequence similarity 84, member B (Fam84b), mRNA [NM_001162926]
Pde4a	0,04191657	2,3208723	up	"phosphodiesterase 4A, cAMP specific [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99558] [ENSMUST00000140440]"
	0,005463553	2,3241086	up	602871126F1 NCI_CGAP_Mam2 cDNA clone IMAGE:5003070 5', mRNA sequence [BI153578]
Metrn	0,049544975	2,3247519	up	meteorin, glial cell differentiation regulator (Metrn), mRNA [NM_133719]
H1fx	0,0434489	2,3250153	up	H1 histone family, member X (H1fx), mRNA [NM_198622]
Mlec	0,021196313	2,3250563	up	malectin (Mlec), mRNA [NM_175403]
Kcnf1	0,016554456	2,3266861	up	potassium voltage-gated channel, subfamily F, member 1 (Kcnf1), mRNA [NM_201531]
Lig1	0,04299967	2,3268044	up	ligase I, DNA, ATP-dependent (Lig1), transcript variant 2, mRNA [NM_010715]
	0,045510303	2,3289912	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030020C16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050790]
Cdca4	0,030991344	2,330391	up	cell division cycle associated 4 (Cdca4), mRNA [NM_028023]
Mocos	0,034814224	2,3312693	down	molybdenum cofactor sulfurase (Mocos), mRNA [NM_026779]
Rab13	0,048106097	2,3314013	up	RAB13, member RAS oncogene family (Rab13), mRNA [NM_026677]
Clnk	0,032099172	2,3316734	down	cytokine-dependent hematopoietic cell linker (Clnk), mRNA [NM_013748]
Snrpa1	0,020036247	2,3319218	up	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A' (Snrpa1), mRNA [NM_021336]
St6galnac5	0,032704994	2,3345513	down	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 5 (St6galnac5), mRNA [NM_012028]
Rmnd5a	0,022740101	2,3354356	down	required for meiotic nuclear division 5 homolog A (S. cerevisiae) (Rmnd5a), mRNA [NM_024288]
4930579G22Rik	0,025596049	2,336248	down	RIKEN cDNA 4930579G22 gene (4930579G22Rik), mRNA [NM_026916]
N4bp2l1	0,012856166	2,3366907	down	NEDD4 binding protein 2-like 1 (N4bp2l1), mRNA [NM_133898]
1110034A24Rik	0,032497544	2,337298	up	RIKEN cDNA 1110034A24 gene (1110034A24Rik), mRNA [NM_027269]
Rb1cc1	0,02408704	2,3386278	down	RB1-inducible coiled-coil 1 (Rb1cc1), mRNA [NM_009826]
Armcc9	0,035488307	2,339631	up	armadillo repeat containing 9 (Armcc9), transcript variant 2, mRNA [NM_027456]
Slc1a4	0,031101122	2,3409715	up	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4 (Slc1a4), mRNA [NM_018861]
Fabp9	0,031771023	2,3411252	down	fatty acid binding protein 9, testis (Fabp9), mRNA [NM_011598]
Heca	0,04311981	2,34156	down	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1190022O20 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK160395]
Nusap1	0,045268897	2,3420916	up	nucleolar and spindle associated protein 1 (Nusap1), transcript variant 1, mRNA [NM_133851]
Rab36	0,03753547	2,3441749	up	RAB36, member RAS oncogene family (Rab36), mRNA [NM_029781]
Acad11	0,042530227	2,3451943	down	acyl-Coenzyme A dehydrogenase family, member 11 (Acad11), mRNA [NM_175324]
Lrnf4	0,021993613	2,3470752	up	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 4 (Lrnf4), mRNA [NM_153388]
Itgb1bp1	0,028211795	2,347221	up	bodenin gene. [AJ001373]
Pde6h	0,037074134	2,3472426	up	phosphodiesterase 6H, cGMP-specific, cone, gamma (Pde6h), mRNA [NM_023898]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Gkap1	0,03763614	2,3491874	up	G kinase anchoring protein 1 (Gkap1), mRNA [NM_019832]
Cwf19l1	0,011556508	2,3502595	up	CWF19-like 1, cell cycle control (S. pombe) (Cwf19l1), mRNA [NM_001081077]
Prkcsh	0,04894652	2,3506308	up	protein kinase C substrate 80K-H (Prkcsh), mRNA [NM_008925]
Nmd3	0,037155643	2,3510928	up	NMD3 homolog (S. cerevisiae) (Nmd3), mRNA [NM_133787]
Olf1134	0,035751227	2,352721	down	olfactory receptor 1134 (Olf1134), mRNA [NM_147030]
Ghr	0,016381558	2,3531513	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430004F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034547]
Xylb	0,029474868	2,3540409	up	xylulokinase homolog (H. influenzae), mRNA (cDNA clone IMAGE:4211747), partial cds. [BC026406]
Cenph	0,03175864	2,354324	up	centromere protein H (Cenph), mRNA [NM_021886]
H2-Q10	0,020580728	2,355699	down	histocompatibility 2, Q region locus 10 (H2-Q10), mRNA [NM_010391]
BC048355	0,006502698	2,3571284	up	cDNA sequence BC048355 (BC048355), mRNA [NM_207161]
Creg1	0,02278041	2,3575206	down	cellular repressor of E1A-stimulated genes 1 (Creg1), mRNA [NM_011804]
Vit	0,014164157	2,3591928	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700110E08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018949]
Exosc8	0,024521906	2,3605042	up	exosome component 8 (Exosc8), transcript variant 2, mRNA [NM_027148]
Sort1	0,028752003	2,363595	down	sortilin 1 (Sort1), mRNA [NM_019972]
Gemin5	0,015307847	2,363704	up	gem (nuclear organelle) associated protein 5 (Gemin5), transcript variant 2, mRNA [NM_172558]
Camk2n2	0,010230709	2,3642273	up	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor 2 (Camk2n2), mRNA [NM_028420]
Slc28a3	0,04706221	2,3652618	down	solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 3 (Slc28a3), mRNA [NM_022317]
	0,025552051	2,3654666	up	"RIKEN cDNA 4930435H24 gene [Source:MGI Symbol:Acc:MGI:1921225] [ENSMUST00000030975]"
Hdgfrp2	0,020777974	2,366086	up	hepatoma-derived growth factor, related protein 2 (Hdgfrp2), mRNA [NM_008233]
Usp53	0,006640027	2,3661368	down	ubiquitin specific peptidase 53, mRNA (cDNA clone IMAGE:4236151), partial cds. [BC022221]
Krba1	0,047603782	2,3680909	down	KRAB-A domain containing 1 (Krba1), mRNA [NM_133922]
Frat1	0,023211103	2,368542	up	frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas (Frat1), mRNA [NM_008043]
4930427A07Rik	0,0323367	2,3697195	up	RIKEN cDNA 4930427A07 gene (4930427A07Rik), mRNA [NM_134041]
Cenpf	0,025799438	2,3702297	up	centromere protein F (Cenpf), mRNA [NM_001081363]
Fap	0,04457379	2,3713796	down	fibroblast activation protein (Fap), mRNA [NM_007986]
Tec	0,015939541	2,3730555	down	tec protein tyrosine kinase (Tec), transcript variant 1, mRNA [NM_001113460]
Cbx5	0,028165262	2,3739035	up	chromobox homolog 5 (Drosophila HP1a) (Cbx5), transcript variant 1, mRNA [NM_007626]
Zfp516	0,04101297	2,3762321	up	zinc finger protein 516 (Zfp516), transcript variant 1, mRNA [NM_183033]
Lrrc28	0,026268654	2,3764122	down	leucine rich repeat containing 28 (Lrrc28), transcript variant 2, mRNA [NM_027413]
Ankrd57	0,024046969	2,3771474	down	ankyrin repeat domain 57 (Ankrd57), mRNA [NM_172939]
Aldh5a1	0,048141535	2,3774734	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130059J11 product:succinate-semialdehyde dehydrogenase (EC 1.2.1.24) (fragment) homolog [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK051603]
Pemt	0,04904389	2,3799188	up	phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (Pemt), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_008819]
Gm8995	0,024968656	2,38019	down	PREDICTED: predicted gene 8995 (Gm8995), miscRNA [XR_001627]
Nxn	0,018938016	2,380898	up	nucleoredoxin (Nxn), mRNA [NM_008750]
Zfp326	0,04944913	2,381116	down	"zinc finger protein 326 [Source:MGI Symbol:Acc:MGI:1927246] [ENSMUST00000150109]"
Prkrip1	0,02664163	2,382368	up	Prkr interacting protein 1 (IL11 inducible) (Prkrip1), mRNA [NM_025774]
Tsc22d3	0,009227679	2,3825543	down	TSC22 domain family, member 3 (Tsc22d3), transcript variant 1, mRNA [NM_001077364]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Cdca8	0,0146255	2,3853652	up	cell division cycle associated 8 (Cdca8), mRNA [NM_026560]
Cct6a	0,029203232	2,385735	up	chaperonin containing Tcp1, subunit 6a (zeta) (Cct6a), mRNA [NM_009838]
Plekha2	0,02882231	2,3863962	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630016N24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041498]
Zfp202	0,015816249	2,3865814	up	zinc finger protein 202 (Zfp202), mRNA [NM_030713]
Naalad2	0,010014036	2,3870249	down	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2 (Naalad2), mRNA [NM_028279]
Lmbr1	0,04685511	2,3871696	down	limb region 1 (Lmbr1), mRNA [NM_020295]
Aspm	0,002943657	2,3873832	up	asp (abnormal spindle)-like, microcephaly associated (Drosophila) (Aspm), mRNA [NM_009791]
	0,049913205	2,3875048	up	13 days embryo stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D530012B14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085203]
Far1	0,036049046	2,388615	up	"fatty acyl CoA reductase 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914670] [ENSMUST00000123591]"
Cdk20	0,026859166	2,3890643	up	cyclin-dependent kinase 20 (Cdk20), mRNA [NM_053180]
Gfer	0,03943508	2,3895428	up	growth factor, erv1 (S. cerevisiae)-like (augmenter of liver regeneration) (Gfer), mRNA [NM_023040]
Sc1t1	0,027839337	2,3906004	up	sodium channel and clathrin linker 1 (Sc1t1), mRNA [NM_001081411]
Clcn3	0,018784288	2,3922043	down	chloride channel 3 (Clcn3), transcript variant a, mRNA [NM_007711]
Zar1	0,03945635	2,3928971	up	zygote arrest 1 (Zar1), mRNA [NM_174877]
6720463M24Rik	0,008109012	2,3943024	up	RIKEN cDNA 6720463M24 gene (6720463M24Rik), mRNA [NM_175265]
Rad23b	0,048348248	2,3945649	down	"RAD23b homolog (S. cerevisiae) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:105128] [ENSMUST00000127266]"
Dnajc18	0,043452222	2,3948047	up	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 18 (Dnajc18), mRNA [NM_029669]
Tulp2	0,041871917	2,3948197	down	tubby-like protein 2 (Tulp2), transcript variant 1, mRNA [NM_008807]
Ssfa2	0,026175858	2,3962178	down	sperm specific antigen 2 (Ssfa2), mRNA [NM_080558]
Pdxk	0,009419996	2,397075	down	pyridoxal (pyridoxine, vitamin B6) kinase (Pdxk), mRNA [NM_172134]
Rps19bp1	0,015876042	2,4018743	up	ribosomal protein S19 binding protein 1 (Rps19bp1), mRNA [NM_175109]
Hells	0,046488885	2,4020464	up	helicase, lymphoid specific (Hells), mRNA [NM_008234]
Chic1	0,020955103	2,4020934	up	cysteine-rich hydrophobic domain 1 (Chic1), mRNA [NM_009767]
Faim3	0,023090674	2,4044495	up	Fas apoptotic inhibitory molecule 3 (Faim3), mRNA [NM_026976]
Abcb1b	0,030067187	2,4047954	up	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1B (Abcb1b), mRNA [NM_011075]
Rnps1	0,038377777	2,4066749	up	ribonucleic acid binding protein S1 (Rnps1), transcript variant 1, mRNA [NM_009070]
Dhrs13	0,017625442	2,4069314	up	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 13 (Dhrs13), mRNA [NM_183286]
Dcaf7	0,043687627	2,406934	up	DDB1 and CUL4 associated factor 7 (Dcaf7), mRNA [NM_027946]
Tars	0,025960783	2,409791	up	threonyl-tRNA synthetase (Tars), mRNA [NM_033074]
Bak1	0,030177562	2,4115503	up	BCL2-antagonist/killer 1 (Bak1), mRNA [NM_007523]
	0,046203867	2,4116497	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330015C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084562]
E130306D19Rik	0,019929953	2,4126382	up	RIKEN cDNA E130306D19 gene (E130306D19Rik), mRNA [NM_001013377]
Frmd7	0,044728138	2,4127717	down	FERM domain containing 7 (Frmd7), mRNA [NM_001190332]
Mphosph9	0,016424906	2,412896	up	M-phase phosphoprotein 9 (Mphosph9), mRNA [NM_001081323]
Nt5c3	0,038589064	2,4136686	down	5'-nucleotidase, cytosolic III (Nt5c3), mRNA [NM_026004]
Lxn	0,031158233	2,4137664	up	latexin (Lxn), mRNA [NM_016753]
Kif1b	0,024129909	2,415164	down	kinesin family member 1B (Kif1b), transcript variant 2, mRNA [NM_207682]
Prss12	0,01076126	2,416343	down	protease, serine, 12 neurotrypsin (motopsin) (Prss12), mRNA [NM_008939]
Slc46a3	0,016602285	2,4164417	down	solute carrier family 46, member 3 (Slc46a3), mRNA [NM_027872]
Prkar2a	0,043894697	2,4172711	up	"protein kinase, cAMP dependent regulatory, type II alpha

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[Source:MGI Symbol;Acc:MGI:108025] [ENSMUST00000049946]"
Cbfa2t3	0,04778096	2,4185953	down	core-binding factor, runt domain, alpha subunit 2, translocated to, 3 (human) (Cbfa2t3), transcript variant 1, mRNA [NM_009824]
Dnmt1	0,031554915	2,4186218	up	DNA methyltransferase (cytosine-5) 1 (Dnmt1), transcript variant 2, mRNA [NM_010066]
	0,036949646	2,41944	up	"RIKEN cDNA 4930524J08 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1922379] [ENSMUST00000046721]"
Syt12	0,04697168	2,4206033	down	synaptotagmin XII (Syt12), mRNA [NM_134164]
AF366264	0,029643567	2,4207056	up	cDNA sequence AF366264 (AF366264), mRNA [NM_153093]
Prrg3	0,003783331	2,4209838	down	proline rich Gla (G-carboxyglutamic acid) 3 (transmembrane) (Prrg3), mRNA [NM_001081135]
Eftud1	0,009037036	2,4216971	up	"elongation factor Tu GTP binding domain containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2141969] [ENSMUST00000125245]"
Hrh1	0,023296673	2,422807	down	histamine receptor H1 (Hrh1), mRNA [NM_008285]
Aida	0,04126505	2,423521	up	axin interactor, dorsalization associated (Aida), mRNA [NM_181732]
Hist1h4i	0,014930928	2,4271123	up	histone cluster 1, H4i, mRNA (cDNA clone IMAGE:4205460), with apparent retained intron. [BC019757]
Il1rn	0,021899616	2,429926	down	interleukin 1 receptor antagonist (Il1rn), transcript variant 2, mRNA [NM_001039701]
Adck1	0,029255852	2,4303186	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930024D12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044573]
Klf9	0,040516715	2,4310572	down	Kruppel-like factor 9 (Klf9), mRNA [NM_010638]
Kbtbd8	0,048273187	2,4317493	down	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 8 (Kbtbd8), transcript variant 1, mRNA [NM_001008785]
Scmh1	0,027024113	2,4326622	up	sex comb on midleg homolog 1 (Scmh1), transcript variant 1, mRNA [NM_013883]
Mcp1	0,046097152	2,4332504	up	microcephaly, primary autosomal recessive 1 (Mcp1), mRNA [NM_173189]
Bace2	0,03997122	2,4341147	down	beta-site APP-cleaving enzyme 2 (Bace2), mRNA [NM_019517]
Krtap16-10	0,026714964	2,4341683	down	keratin associated protein 16-10 (Krtap16-10), mRNA [NM_183296]
Pola2	0,0482262	2,4345424	up	polymerase (DNA directed), alpha 2 (Pola2), transcript variant 1, mRNA [NM_008893]
Anxa13	0,013373146	2,4346411	down	annexin A13 (Anxa13), mRNA [NM_027211]
Ttll12	0,013557235	2,4373536	up	tubulin tyrosine ligase-like family, member 12 (Ttll12), mRNA [NM_183017]
Chka	0,040776365	2,43783	up	choline kinase alpha (Chka), transcript variant 1, mRNA [NM_013490]
Gm3877	0,033100795	2,4379532	up	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830008I04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080592]
Bri3bp	0,029115813	2,4385996	up	Bri3 binding protein (Bri3bp), mRNA [NM_029752]
Cdk1	0,019790508	2,4400203	up	cyclin-dependent kinase-like 1 (CDC2-related kinase) (Cdk1), mRNA [NM_183294]
Furin	0,029527294	2,4401422	up	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530072A02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079271]
Otub2	0,032427493	2,4401438	down	OTU domain, ubiquitin aldehyde binding 2 (Otub2), transcript variant 2, mRNA [NM_026580]
Nrarp	0,0411377	2,440277	down	Notch-regulated ankyrin repeat protein (Nrarp), mRNA [NM_025980]
Sobp	0,045708228	2,440908	up	sine oculis-binding protein homolog (Drosophila) (Sobp), mRNA [NM_175407]
	0,016100798	2,4417486	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730016G14 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK050110]
Kntc1	0,045729857	2,4425645	up	kinetochore associated 1 (Kntc1), mRNA [NM_001042421]
St8sia1	0,03562838	2,4472864	down	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 1 (St8sia1), mRNA [NM_011374]
Ccr6	0,046650596	2,447659	down	chemokine (C-C motif) receptor 6 (Ccr6), transcript variant 1, mRNA [NM_009835]
1810055G02Rik	0,039419822	2,450149	up	RIKEN cDNA 1810055G02 gene (1810055G02Rik), mRNA [NM_028077]
Rad21	0,044156164	2,4501758	up	RAD21 homolog (S. pombe) (Rad21), mRNA [NM_009009]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Hhat	0,046883725	2,4526951	up	hedgehog acyltransferase (Hhat), mRNA [NM_144881]
Nxn12	0,042314578	2,4530053	down	nucleoredoxin-like 2 (Nxn12), mRNA [NM_029173]
2010007H06Rik	0,013413901	2,4532344	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430021D02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084979]
	0,017018855	2,454549	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630038H09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041794]
2700094K13Rik	0,034083437	2,4555533	up	RIKEN cDNA 2700094K13 gene (2700094K13Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_001037279]
Lmbr1	0,037019134	2,4559183	down	limb region 1 (Lmbr1), mRNA [NM_020295]
Foxn3	0,04473125	2,4559414	down	forkhead box N3, mRNA (cDNA clone IMAGE:3489687). [BC029185]
Akap2	0,04729531	2,45629	up	A kinase (PRKA) anchor protein 2 (Akap2), transcript variant 1, mRNA [NM_001035533]
Scnn1b	0,04395597	2,457534	down	sodium channel, nonvoltage-gated 1 beta (Scnn1b), mRNA [NM_011325]
B930095M22Rik	0,010464077	2,4585028	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130040H19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048207]
1700017B05Rik	0,032504726	2,4585512	up	RIKEN cDNA 1700017B05 gene (1700017B05Rik), mRNA [NM_028820]
Soat1	0,047829885	2,4595923	down	sterol O-acyltransferase 1 (Soat1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_009230]
	0,04791849	2,4625492	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030447N08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031532]
Ttc26	0,035793576	2,4640455	up	tetratricopeptide repeat domain 26 (Ttc26), mRNA [NM_153600]
Rundc3b	0,03881386	2,4652123	up	RUN domain containing 3B (Rundc3b), mRNA [NM_198620]
Trio	0,045232438	2,4656162	up	triple functional domain (PTPRF interacting) (Trio), mRNA [NM_001081302]
Ednrb	0,03344144	2,4665108	down	endothelin receptor type B (Ednrb), transcript variant 1, mRNA [NM_007904]
Gstcd	0,034011543	2,4670584	up	glutathione S-transferase, C-terminal domain containing (Gstcd), mRNA [NM_026231]
Pcbp2	0,03660596	2,4672244	up	poly(rC) binding protein 2 (Pcbp2), transcript variant 1, mRNA [NM_001103165]
Ckap2	0,027321758	2,4683225	up	cytoskeleton associated protein 2 (Ckap2), mRNA [NM_001004140]
Ruvbl2	0,012907537	2,468832	up	RuvB-like protein 2 (Ruvbl2), mRNA [NM_011304]
Klhd2	0,024469472	2,4701147	up	kelch domain containing 2 (Klhd2), mRNA [NM_027117]
Kpn1	0,030163879	2,4703572	up	karyopherin (importin) beta 1 (Kpn1), mRNA [NM_008379]
Scd4	0,04355454	2,4713883	down	"stearoyl-coenzyme A desaturase 4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2670997] [ENSMUST00000133314]"
Lcn12	0,03182559	2,4725919	down	lipocalin 12 (Lcn12), mRNA [NM_029958]
Cbx5	0,030166365	2,4732223	up	chromobox homolog 5 (Drosophila HP1a) (Cbx5), transcript variant 1, mRNA [NM_007626]
Nudt4	0,015458326	2,473999	up	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 4 (Nudt4), mRNA [NM_027722]
Sbf2	0,049541607	2,476379	down	"SET binding factor 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921831] [ENSMUST00000165449]"
Ahr	0,039735325	2,4765491	down	aryl-hydrocarbon receptor (Ahr), mRNA [NM_013464]
Map1lc3a	0,049325097	2,4786458	down	microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (Map1lc3a), mRNA [NM_025735]
Ncs1	0,022818139	2,4847772	up	neuronal calcium sensor 1 (Ncs1), mRNA [NM_019681]
Ikzf3	0,01739764	2,4851532	down	"IKAROS family zinc finger 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1342542] [ENSMUST00000152400]"
Ankrd5	0,022018256	2,4876256	down	"ankyrin repeat domain 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2441685] [ENSMUST00000028726]"
4833428M15Rik	0,03676482	2,4895346	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833428M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK014787]
Clec4g	0,016661739	2,491346	down	"C-type lectin domain family 4, member g [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1923113] [ENSMUST00000160527]"
Vars	0,035974294	2,4920647	up	valyl-tRNA synthetase (Vars), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_011690]
Txndc16	0,033574123	2,49293	down	"thioredoxin domain containing 16 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1917811] [ENSMUST00000128484]"
Zfp386	0,029297953	2,4931157	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730014F15 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				sequence. [AK050088]
Syn2	0,020098291	2,4931545	down	synapsin II (Syn2), transcript variant IIb, mRNA [NM_013681]
Dsc3	0,036848065	2,4940565	down	M.musculus mRNA for MDSC3 gene. [Y11169]
	0,025053965	2,494643	up	"HUMRRL3A ribosomal protein L3 [Homo sapiens] (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (15%) [TC1603713]"
Ubtd2	0,047682844	2,4969532	up	ubiquitin domain containing 2 (Ubtd2), mRNA [NM_173784]
Slc9a7	0,02846071	2,4980984	down	solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 7 (Slc9a7), mRNA [NM_177353]
Atxn10	0,04456206	2,499139	up	ataxin 10 (Atxn10), mRNA [NM_016843]
Magi3	0,036634464	2,5011022	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230007H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082101]
Pafah1b3	0,004754583	2,5034678	up	platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 3 (Pafah1b3), mRNA [NM_008776]
	0,03264533	2,504039	up	10 days neonate olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E530016P10 product:weakly similar to ONCOGENE TLM [Mus musculus], full insert sequence. [AK089149]
	0,032725956	2,5044274	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430034A22 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK088968]
Plice1	0,04153093	2,5057266	down	phospholipase C, epsilon 1 (Plice1), mRNA [NM_019588]
4930548H24Rik	0,016777636	2,5069826	up	RIKEN cDNA 4930548H24 gene (4930548H24Rik), mRNA [NM_026296]
	0,030830324	2,5073178	up	BB345768 RIKEN full-length enriched, 10 days neonate cerebellum cDNA clone B930058H16 3'. [BB345768]
Chpt1	0,026035035	2,507445	down	choline phosphotransferase 1 (Chpt1), transcript variant 2, mRNA [NM_144807]
Trip6	0,036667418	2,507985	up	thyroid hormone receptor interactor 6 (Trip6), mRNA [NM_011639]
Fam46a	0,03533565	2,5080845	down	family with sequence similarity 46, member A (Fam46a), transcript variant 1, mRNA [NM_001160378]
Gm8300	0,03749092	2,5104992	up	predicted gene 8300 (Gm8300), mRNA [NM_001177565]
Gm2137	0,040662125	2,5113447	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230097F24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082723]
Rfc3	0,044097826	2,5123436	up	replication factor C (activator 1) 3 (Rfc3), mRNA [NM_027009]
Dmd	0,039141875	2,5136545	down	dystrophin, muscular dystrophy (Dmd), mRNA [NM_007868]
Cd28	0,04836552	2,5140662	down	CD28 antigen (Cd28), mRNA [NM_007642]
Rfc5	0,021483824	2,5141096	up	replication factor C (activator 1) 5 (Rfc5), mRNA [NM_028128]
Aph1b	0,020584913	2,5141146	down	anterior pharynx defective 1b homolog (C. elegans) (Aph1b), mRNA [NM_177583]
	0,028249336	2,5153067	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730031F08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042855]
Slc39a13	0,012159504	2,5163548	up	solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 13 (Slc39a13), mRNA [NM_026721]
Mak16	0,04515753	2,5164957	up	MAK16 homolog (S. cerevisiae) (Mak16), mRNA [NM_026453]
2900009J20Rik	0,032285515	2,5170872	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900009J20 product:inferred: RIKEN cDNA 2900009J20 gene, full insert sequence. [AK013507]
	0,045259815	2,5171509	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730045G06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042985]
Scn3b	0,025345115	2,517955	down	sodium channel, voltage-gated, type III, beta (Scn3b), transcript variant 1, mRNA [NM_153522]
Ift57	0,04667259	2,5181835	up	intraflagellar transport 57 homolog (Chlamydomonas) (Ift57), mRNA [NM_028680]
	0,040335115	2,520299	down	NOD-derived CD11c +ve dendritic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F630047G10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK170323]
Arid5b	0,015809469	2,5207615	down	AT rich interactive domain 5B (MRF1-like) (Arid5b), mRNA [NM_023598]
BC055324	0,049045794	2,521002	up	cDNA sequence BC055324 (BC055324), mRNA [NM_201364]
	0,009394535	2,521167	up	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				enriched library, clone:9630009A21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035834]
Vars	0,0277168	2,524195	up	valyl-tRNA synthetase (Vars), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_011690]
Elf1	0,04798643	2,525198	down	E74-like factor 1, mRNA (cDNA clone IMAGE:30067070). [BC053914]
Slc10a4	0,02639992	2,5262852	up	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 4 (Slc10a4), mRNA [NM_173403]
Lefty1	0,047377564	2,5278475	up	left right determination factor 1 (Lefty1), mRNA [NM_010094]
Gpr155	0,025286324	2,5289578	down	G protein-coupled receptor 155 (Gpr155), transcript variant 2, mRNA [NM_001080707]
Rrp1b	0,039349657	2,5291276	up	ribosomal RNA processing 1 homolog B (S. cerevisiae) (Rrp1b), transcript variant 1, mRNA [NM_028244]
Kctd17	0,029705595	2,5298364	up	potassium channel tetramerisation domain containing 17 (Kctd17), mRNA [NM_001081367]
Gm1973	0,012804572	2,530239	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700001E04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK005583]
Atad2	0,042275872	2,5313587	up	ATPase family, AAA domain containing 2 (Atad2), mRNA [NM_027435]
1810062G17Rik	0,031428445	2,5314555	up	RIKEN cDNA 1810062G17 gene (1810062G17Rik), mRNA [NM_028183]
Tnnt2	0,03530218	2,5315537	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930016O21 product:troponin T2, cardiac, full insert sequence. [AK086260]
Angptl2	0,0305119	2,5323882	up	"angiotensin-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1347002] [ENSMUST00000139148]"
Abcb1b	0,037368074	2,5333035	up	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1B (Abcb1b), mRNA [NM_011075]
Slc22a23	0,033379532	2,5337124	down	solute carrier family 22, member 23 (Slc22a23), mRNA [NM_001033167]
Ccdc99	0,027077869	2,535167	up	coiled-coil domain containing 99 (Ccdc99), mRNA [NM_027411]
Nkain1	0,015612374	2,5368907	up	Na ⁺ /K ⁺ transporting ATPase interacting 1 (Nkain1), mRNA [NM_025998]
Trim35	0,023092741	2,5370305	up	tripartite motif-containing 35 (Trim35), mRNA [NM_029979]
Nans	0,025701849	2,5374537	up	N-acetylneuraminic acid synthase (sialic acid synthase) (Nans), mRNA [NM_053179]
Uhrf1	0,042055964	2,5387504	up	ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains, 1 (Uhrf1), transcript variant 1, mRNA [NM_010931]
Xcr1	0,03595085	2,541216	down	chemokine (C motif) receptor 1 (Xcr1), mRNA [NM_011798]
Srm	0,03409213	2,5417256	up	spermidine synthase (Srm), mRNA [NM_009272]
Nedd1	0,031250924	2,5427697	up	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated gene 1 (Nedd1), mRNA [NM_008682]
Anln	0,03625988	2,543982	up	anillin, actin binding protein (Anln), mRNA [NM_028390]
Pop1	0,03731516	2,5450175	up	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330153B03 product:RIKEN cDNA 4932434G09 gene, full insert sequence. [AK034063]
Wdr60	0,048212174	2,5452964	up	WD repeat domain 60 (Wdr60), mRNA [NM_146039]
4930524L23Rik	0,019245546	2,5459676	up	RIKEN cDNA 4930524L23 gene (4930524L23Rik), non-coding RNA [NR_029473]
Tubb4	0,03882808	2,5467665	up	tubulin, beta 4 (Tubb4), mRNA [NM_009451]
Cdc20	0,043421548	2,5472076	up	cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae) (Cdc20), mRNA [NM_023223]
Ccnyl1	0,040195137	2,5488322	up	cyclin Y-like 1 (Ccnyl1), mRNA [NM_001097644]
Pex19	0,017039329	2,5495079	down	peroxisomal biogenesis factor 19 (Pex19), transcript variant 1, mRNA [NM_023041]
	0,039063334	2,5499597	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030462N12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031618]
Pim1	0,043962598	2,5500593	down	proviral integration site 1 (Pim1), mRNA [NM_008842]
Mtus1	0,015940057	2,552102	down	mitochondrial tumor suppressor 1 (Mtus1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_001005863]
Sdcbp2	0,031587124	2,5526638	down	syndecan binding protein (syntenin) 2 (Sdcbp2), mRNA [NM_145535]
Crtac1	0,03075783	2,555254	down	cartilage acidic protein 1 (Crtac1), mRNA [NM_145123]
Zc3hc1	0,016314646	2,5560558	up	zinc finger, C3HC type 1 (Zc3hc1), mRNA [NM_172735]
Stxbp4	0,025850171	2,5561194	up	syntaxin binding protein 4 (Stxbp4), mRNA [NM_011505]
Ccdc120	0,04360197	2,5575085	down	coiled-coil domain containing 120 (Ccdc120), mRNA [NM_207202]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

2410066E13Rik	0,013811038	2,5580447	down	RIKEN cDNA 2410066E13 gene (2410066E13Rik), mRNA [NM_026629]
5730455P16Rik	0,025854638	2,5585275	up	RIKEN cDNA 5730455P16 gene (5730455P16Rik), mRNA [NM_027472]
Gm3086	0,00879545	2,560728	up	predicted gene 3086 (Gm3086), non-coding RNA [NR_036607]
Cit	0,017711522	2,5607703	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130020H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047894]
Ptpz1	0,038554918	2,5615857	up	mRNA for DSD-1-proteoglycan. [AJ133130]
BC027231	0,024783716	2,5629	up	cDNA sequence BC027231 (BC027231), mRNA [NM_145972]
Dazl	0,008988187	2,5644174	down	deleted in azoospermia-like (Dazl), mRNA [NM_010021]
Socs3	0,034565482	2,5653033	up	suppressor of cytokine signaling 3 (Socs3), mRNA [NM_007707]
Top1mt	0,040539224	2,567507	up	DNA topoisomerase 1, mitochondrial (Top1mt), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_028404]
Bri3bp	0,03447533	2,5683525	up	Bri3 binding protein (Bri3bp), mRNA [NM_029752]
	0,019397663	2,568911	down	"BC062042 complement component 1, s subcomponent (Rattus norvegicus) (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (98%) [TC1596474]"
Gm10248	0,031162776	2,5689986	down	predicted gene 10248 (Gm10248), non-coding RNA [NR_033550]
Usp18	0,04608326	2,5710602	up	ubiquitin specific peptidase 18 (Usp18), mRNA [NM_011909]
Mms22l	0,04550394	2,5721211	up	MMS22-like, DNA repair protein (Mms22l), mRNA [NM_199467]
2310014H01Rik	0,04233615	2,572291	up	RIKEN cDNA 2310014H01 gene (2310014H01Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_175242]
4930520O04Rik	0,010932144	2,5763295	up	RIKEN cDNA 4930520O04 gene (4930520O04Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040383]
Trim28	0,036468145	2,5764942	up	tripartite motif-containing 28 (Trim28), mRNA [NM_011588]
Cyp2j6	0,04447994	2,5789504	down	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 6 (Cyp2j6), mRNA [NM_010008]
Katnal1	0,010383973	2,5806646	up	katanin p60 subunit A-like 1 (Katnal1), mRNA [NM_153572]
Ccno	0,02202628	2,583275	up	cyclin O (Ccno), mRNA [NM_001081062]
Ankhd1	0,04397805	2,5842574	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630074J11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042243]
Asah2	0,015048796	2,5856886	down	N-acylsphingosine amidohydrolase 2 (Asah2), mRNA [NM_018830]
Cyfp2	0,018349601	2,5870292	down	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2 (Cyfp2), mRNA [NM_133769]
D030056L22Rik	0,04731579	2,5883067	up	RIKEN cDNA D030056L22 gene (D030056L22Rik), mRNA [NM_177640]
	0,025742939	2,5884125	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530006C07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040647]
Tmem98	0,038320623	2,5908067	up	transmembrane protein 98 (Tmem98), mRNA [NM_029537]
Atp5j2	0,03418659	2,5912602	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C920021K10 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK153846]
Prss53	0,015938366	2,5927138	down	protease, serine, 53 (Prss53), mRNA [NM_001081268]
Celf2	0,033422437	2,5932171	down	CUGBP, Elav-like family member 2 (Celf2), transcript variant 6, mRNA [NM_010160]
Cntln	0,011197726	2,5945914	up	centlein, centrosomal protein (Cntln), transcript variant 2, mRNA [NM_177385]
Gkap1	0,034972906	2,5953307	up	G kinase anchoring protein 1 (Gkap1), mRNA [NM_019832]
Fam184a	0,018629767	2,5958924	up	family with sequence similarity 184, member A (Fam184a), mRNA [NM_001081428]
Mx1	0,032778967	2,5979419	up	myxovirus (influenza virus) resistance 1 (Mx1), mRNA [NM_010846]
Ptpg	0,03433576	2,5995882	up	protein tyrosine phosphatase, receptor type, G (Ptpg), mRNA [NM_008981]
Vwa5b2	0,018823108	2,6010935	down	von Willebrand factor A domain containing 5B2 (Vwa5b2), transcript variant 1, mRNA [NM_001144953]
Capn2	0,041847266	2,6034553	up	calpain 2 (Capn2), mRNA [NM_009794]
Gm4788	0,014253618	2,6043198	down	predicted gene 4788 (Gm4788), transcript variant 1, mRNA [NM_001029977]
Ankrd5	0,024728669	2,6059992	down	"ankyrin repeat domain 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2441685] [ENSMUST00000028726]"

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Kpna2	0,045730107	2,6068914	up	karyopherin (importin) alpha 2 (Kpna2), mRNA [NM_010655]
Fignl1	0,036457404	2,6083896	up	fidgetin-like 1 (Fignl1), transcript variant 2, mRNA [NM_021891]
Ccna2	0,0119085	2,6101098	up	cyclin A2 (Ccna2), mRNA [NM_009828]
Ercc6l	0,037118476	2,6112103	up	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6 - like (Ercc6l), mRNA [NM_146235]
4930583H14Rik	0,04870349	2,6147065	up	RIKEN cDNA 4930583H14 gene (4930583H14Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_026358]
Ppm1l	0,021949863	2,6149514	up	protein phosphatase 1 (formerly 2C)-like (Ppm1l), mRNA [NM_178726]
Zfp518b	0,034529615	2,6167839	up	zinc finger protein 518B (Zfp518b), transcript variant 1, mRNA [NM_001081144]
	0,006542351	2,6174808	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730042N05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042951]
2310046K01Rik	0,018967407	2,617651	down	RIKEN cDNA 2310046K01 gene (2310046K01Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_027172]
Rgs18	0,046262033	2,6176522	down	regulator of G-protein signaling 18 (Rgs18), mRNA [NM_022881]
Pcdhb2	0,02414028	2,6183517	up	protocadherin beta 2 (Pcdhb2), mRNA [NM_053127]
Cfl1	0,036937285	2,619288	up	cofilin 1, non-muscle (Cfl1), mRNA [NM_007687]
	0,037504308	2,620348	down	"predicted gene 16559 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4414979] [ENSMUST00000160080]"
Cnih2	0,02079931	2,6236293	up	cornichon homolog 2 (Drosophila) (Cnih2), mRNA [NM_009920]
Zfp26	0,040732685	2,6239116	up	mRNA for mszf52, partial cds. [AB010345]
Nxn	0,028608639	2,6250184	up	nucleoredoxin (Nxn), mRNA [NM_008750]
2610018G03Rik	0,030087091	2,6251862	down	RIKEN cDNA 2610018G03 gene (2610018G03Rik), mRNA [NM_133729]
Ovol1	0,029790234	2,6279578	down	OVO homolog-like 1 (Drosophila) (Ovol1), mRNA [NM_019935]
C1s	0,030180125	2,62798	down	complement component 1, s subcomponent (C1s), transcript variant 1, mRNA [NM_144938]
Rfp14	0,04457481	2,6280577	up	ret finger protein-like 4 (Rfp14), transcript variant 1, mRNA [NM_138954]
Lrrc59	0,037637204	2,6302803	up	leucine rich repeat containing 59 (Lrrc59), mRNA [NM_133807]
Vegfa	0,039071776	2,6316066	up	vascular endothelial growth factor A (Vegfa), transcript variant 1, mRNA [NM_001025250]
Sgpp1	0,02622472	2,6317446	down	sphingosine-1-phosphate phosphatase 1 (Sgpp1), mRNA [NM_030750]
Als2cr4	0,031229809	2,6329777	up	amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 4 (Als2cr4), transcript variant 2, mRNA [NM_001037812]
	0,018290149	2,6333356	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930018I23 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK036853]
Gm6985	0,03699476	2,6334717	up	predicted pseudogene 6985 (Gm6985), mRNA [NM_001177390]
Gucy1a3	0,0499637	2,6340346	down	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (Gucy1a3), mRNA [NM_021896]
Opcml	0,022715747	2,635428	down	"opioid binding protein/cell adhesion molecule-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97397] [ENSMUST00000126673]"
Klhd5	0,026712134	2,6363063	up	kelch domain containing 5 (Klhd5), mRNA [NM_001081237]
Selenbp1	0,035653464	2,6376443	down	selenium binding protein 1 (Selenbp1), mRNA [NM_009150]
Acvr2a	0,045375105	2,6386905	down	activin receptor IIA (Acvr2a), mRNA [NM_007396]
Fam82a1	0,015655043	2,640158	up	family with sequence similarity 82, member A1 (Fam82a1), mRNA [NM_201361]
Lgi4	0,046498362	2,6413782	down	leucine-rich repeat LGI family, member 4 (Lgi4), mRNA [NM_144556]
Rps19bp1	0,021014936	2,642856	up	ribosomal protein S19 binding protein 1 (Rps19bp1), mRNA [NM_175109]
Bmp7	0,04286671	2,6433988	down	bone morphogenetic protein 7 (Bmp7), mRNA [NM_007557]
Tspan6	0,04506274	2,6438055	up	tetraspanin 6 (Tspan6), mRNA [NM_019656]
Micall1	0,009594569	2,6445265	up	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing -like 1 (Micall1), mRNA [NM_177461]
LOC100504974	0,012449368	2,6446085	down	PREDICTED: hypothetical LOC100504974 (LOC100504974), partial miscRNA [XR_107910]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Fbxl21	0,035085455	2,6455016	down	"F-box and leucine-rich repeat protein 21 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442921] [ENSMUST00000124981]"
Cfh	0,009583027	2,6458638	down	complement component factor h (Cfh), mRNA [NM_009888]
Eno1	0,042827442	2,6479611	up	enolase 1, alpha non-neuron (Eno1), mRNA [NM_023119]
Agpat9	0,027691053	2,6520398	down	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9 (Agpat9), transcript variant 1, mRNA [NM_172715]
Arhgef37	0,03835724	2,653249	down	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 37 (Arhgef37), mRNA [NM_177828]
Onecut2	0,04023499	2,6545339	up	one cut domain, family member 2 (Onecut2), mRNA [NM_194268]
Pcx	0,04979065	2,6549037	down	pyruvate carboxylase (Pcx), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 2, mRNA [NM_008797]
Slc26a9	0,04583257	2,6558435	down	solute carrier family 26, member 9 (Slc26a9), mRNA [NM_177243]
Olf1r1371	0,036406986	2,6561265	down	olfactory receptor 1371 (Olf1r1371), mRNA [NM_207253]
Tubb6	0,022429256	2,656237	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530059D09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041002]
Ccdc157	0,043390453	2,656478	up	coiled-coil domain containing 157 (Ccdc157), transcript variant 2, mRNA [NM_177616]
Gnl3	0,033036333	2,6567285	up	guanine nucleotide binding protein-like 3 (nucleolar) (Gnl3), transcript variant 1, mRNA [NM_153547]
Rad54l	0,04440959	2,657243	up	RAD54 like (S. cerevisiae) (Rad54l), transcript variant 1, mRNA [NM_009015]
Rfx7	0,048104387	2,660675	down	regulatory factor X, 7 (Rfx7), mRNA [NM_001033536]
Ccbl2	0,039637882	2,6608434	down	cysteine conjugate-beta lyase 2 (Ccbl2), mRNA [NM_173763]
Wdr12	0,041271333	2,6628084	up	WD repeat domain 12 (Wdr12), transcript variant 2, mRNA [NM_021312]
Tnfrsf10b	0,021789562	2,666307	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b (Tnfrsf10b), mRNA [NM_020275]
A430068E04Rik	0,015605657	2,6664011	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430068E04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079790]
Fam92a	0,028993828	2,666813	up	family with sequence similarity 92, member A (Fam92a), mRNA [NM_026558]
Fam190a	0,005281679	2,6671228	down	"family with sequence similarity 190, member A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3045354] [ENSMUST00000134710]"
Sepn1	0,038024746	2,6695378	up	selenoprotein N, 1 (Sepn1), mRNA [NM_029100]
4930426L09Rik	0,043651417	2,6730652	up	RIKEN cDNA 4930426L09 gene (4930426L09Rik), non-coding RNA [NR_024323]
Nup50	0,03180679	2,6732943	up	nucleoporin 50 (Nup50), mRNA [NM_016714]
6720463M24Rik	0,011273438	2,6746902	up	RIKEN cDNA 6720463M24 gene (6720463M24Rik), mRNA [NM_175265]
Epb4.1l1	0,021230426	2,675068	up	erythrocyte protein band 4.1-like 1 (Epb4.1l1), transcript variant 2, mRNA [NM_001003815]
Slc30a1	0,026206924	2,6762059	down	solute carrier family 30 (zinc transporter), member 1 (Slc30a1), mRNA [NM_009579]
	0,045361415	2,6771877	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430596I24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078322]
Ggct	0,040251795	2,6811678	down	"gamma-glutamyl cyclotransferase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95700] [ENSMUST00000131475]"
Slc16a12	8,00E-04	2,68125	down	solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 12 (Slc16a12), mRNA [NM_172838]
Ccdc99	0,037733223	2,682187	up	coiled-coil domain containing 99 (Ccdc99), mRNA [NM_027411]
	0,04994843	2,6822999	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830417K16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030836]
	0,004724866	2,682786	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530060O09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035522]
Prkacb	0,044844564	2,6828482	up	protein kinase, cAMP dependent, catalytic, beta (Prkacb), transcript variant 1, mRNA [NM_011100]
Slc20a1	0,049836148	2,6831021	up	solute carrier family 20, member 1 (Slc20a1), transcript variant 1, mRNA [NM_015747]
Dynll2	0,020337299	2,6836402	up	dynein light chain LC8-type 2 (Dynll2), transcript variant 1, mRNA [NM_026556]
Ly6c1	0,039193526	2,6841807	down	lymphocyte antigen 6 complex, locus C1 (Ly6c1), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_010741]
Sgms2	0,03545083	2,6861567	up	sphingomyelin synthase 2 (Sgms2), mRNA [NM_028943]
Tmem132b	0,029540516	2,6875963	down	transmembrane protein 132B (Tmem132b), mRNA [NM_001190352]
Iqgap3	0,011665712	2,6921186	up	IQ motif containing GTPase activating protein 3 (Iqgap3), mRNA [NM_001033484]
Rps9	0,018745089	2,692277	up	"ribosomal protein S9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924096] [ENSMUST00000136858]"
Abi2	0,047698002	2,6927817	up	abl-interactor 2 (Abi2), transcript variant 3, mRNA [NM_198127]
Cit	0,03138096	2,6928062	up	rho/rac-interacting citron kinase (Crik) mRNA, complete cds. [AF086824]
Arhgef6	0,019034002	2,693108	down	"Rac/Cdc42 guanine nucleotide exchange factor (GEF) 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920591] [ENSMUST00000134028]"
	0,040566027	2,6935635	down	"predicted gene 15498 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3782945] [ENSMUST00000126693]"
Mapk6	0,033363916	2,6936169	up	mitogen-activated protein kinase 6 (Mapk6), transcript variant 2, mRNA [NM_027418]
Adora1	0,03369528	2,6944158	down	adenosine A1 receptor (Adora1), transcript variant 1, mRNA [NM_001008533]
Unc93a	0,02096869	2,696085	down	unc-93 homolog A (C. elegans) (Unc93a), mRNA [NM_199252]
	0,039407488	2,6969557	up	LOC434536, mRNA (cDNA clone MGC:8099 IMAGE:3588650), complete cds. [BC006770]
Mthfd2l	0,03788397	2,6981115	up	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2-like (Mthfd2l), mRNA [NM_026788]
A730069N07Rik	0,039027233	2,7001014	down	RIKEN cDNA A730069N07 gene (A730069N07Rik), mRNA [NM_178735]
Arc	0,02297333	2,7005527	up	activity regulated cytoskeletal-associated protein (Arc), mRNA [NM_018790]
Psmc3ip	0,03211431	2,700655	up	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, ATPase 3, interacting protein (Psmc3ip), mRNA [NM_008949]
Asph	0,033511907	2,701891	up	aspartate-beta-hydroxylase (Asph), transcript variant 10, mRNA [NM_001177856]
Bves	0,042589303	2,7020724	down	blood vessel epicardial substance (Bves), mRNA [NM_024285]
Myadm	0,030087082	2,704067	up	myeloid-associated differentiation marker (Myadm), transcript variant 4, mRNA [NM_016969]
Tuba-rs1	0,047383793	2,704126	up	Mouse testicular alpha tubulin mRNA, 3' end. [M19413]
5730528L13Rik	0,044821188	2,7071812	up	RIKEN cDNA 5730528L13 gene (5730528L13Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_028137]
Ncam1	0,03760817	2,7073262	up	10 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2610206P12 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK011905]
Uhrf1	0,033690896	2,7085228	up	ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains, 1 (Uhrf1), transcript variant 1, mRNA [NM_010931]
Lat	0,030632384	2,7107074	down	linker for activation of T cells (Lat), mRNA [NM_010689]
Pxn	0,047235984	2,7109184	up	paxillin (Pxn), transcript variant beta, mRNA [NM_133915]
Gmps	0,039529078	2,7109463	up	guanine monophosphate synthetase (Gmps), mRNA [NM_001033300]
Zdhc15	0,035634074	2,712	up	zinc finger, DHHC domain containing 15 (Zdhc15), mRNA [NM_175358]
Kif23	0,008186529	2,7152264	up	kinesin family member 23 (Kif23), mRNA [NM_024245]
Umps	0,017613241	2,716089	up	uridine monophosphate synthetase (Umps), mRNA [NM_009471]
Zwilch	0,020002669	2,716391	up	Zwilch, kinetochore associated, homolog (Drosophila) (Zwilch), mRNA [NM_026507]
	0,00739691	2,7164683	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030027M20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087113]
Mad11l	0,021771614	2,7164872	up	mitotic arrest deficient 1-like 1 (Mad11l), mRNA [NM_010752]
Hhip	0,049251802	2,7178695	down	Hedgehog-interacting protein (Hhip), mRNA [NM_020259]
Hectd2	0,0195812	2,7191718	up	HECT domain containing 2 (Hectd2), transcript variant 2, mRNA [NM_172637]
Tmprss7	0,0444353	2,7212226	down	transmembrane serine protease 7 (Tmprss7), transcript variant 2, mRNA [NM_172455]
Phf19	0,03226366	2,7223353	up	PHD finger protein 19 (Phf19), mRNA [NM_028716]
Stx2	0,035345744	2,7243423	up	syntaxin 2 (Stx2), mRNA [NM_007941]
Glccl1	0,027450325	2,7249143	down	glucocorticoid induced transcript 1 (Glccl1), transcript variant 1, mRNA [NM_133236]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Kcnk6	0,011409677	2,7262855	down	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily K, member 6 (Kcnk6), mRNA [NM_001033525]
Ttpa	0,04767194	2,7278147	down	tocopherol (alpha) transfer protein (Ttpa), mRNA [NM_015767]
Arhgap11a	0,038043287	2,73037	up	Rho GTPase activating protein 11A (Arhgap11a), mRNA [NM_181416]
Mlf1ip	0,040407088	2,731496	up	myeloid leukemia factor 1 interacting protein (Mlf1ip), mRNA [NM_027973]
Tacc3	0,004220787	2,733714	up	transforming, acidic coiled-coil containing protein 3 (Tacc3), mRNA [NM_001040435]
Mipol1	0,03382841	2,7341022	up	mirror-image polydactyly gene 1 homolog (human) (Mipol1), mRNA [NM_001164370]
Extl2	0,016299374	2,7372015	up	exostoses (multiple)-like 2 (Extl2), transcript variant 1, mRNA [NM_021388]
Umps	0,0195495	2,7388668	up	uridine monophosphate synthetase (Umps), mRNA [NM_009471]
Cfh	0,002947523	2,7396152	down	"complement component factor h [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88385] [ENSMUST00000123238]"
E130303B06Rik	0,046276968	2,740184	up	RIKEN cDNA E130303B06 gene (E130303B06Rik), mRNA [NM_198299]
Nfia	0,030719202	2,7402055	down	nuclear factor I/A (Nfia), transcript variant 2, mRNA [NM_010905]
5830468K08Rik	0,039881576	2,7421067	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830468K08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018043]
Fam126b	0,020064533	2,7430737	down	family with sequence similarity 126, member B (Fam126b), mRNA [NM_172513]
Rbbp6	0,018491486	2,7454567	down	retinoblastoma binding protein 6 (Rbbp6), transcript variant 2, mRNA [NM_175023]
Abca6	0,021156514	2,7473242	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 6 (Abca6), transcript variant 2, mRNA [NM_001166556]
Ncaph	0,024787739	2,7488992	up	non-SMC condensin I complex, subunit H (Ncaph), mRNA [NM_144818]
Olfr433	0,043418314	2,7501302	down	olfactory receptor 433 (Olfr433), mRNA [NM_146717]
Sacs	0,03332214	2,7505603	up	"sacsin [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1354724] [ENSMUST00000074447]"
Pus1	0,02603889	2,7512388	up	pseudouridine synthase 1 (Pus1), transcript variant 2, mRNA [NM_019700]
3110035E14Rik	0,022119077	2,7518938	down	RIKEN cDNA 3110035E14 gene (3110035E14Rik), mRNA [NM_178399]
Mmaa	0,030350408	2,7525272	down	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) type A (Mmaa), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_133823]
Gucy1a3	0,022784995	2,7539003	down	guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (Gucy1a3), mRNA [NM_021896]
Fut8	0,027534436	2,7571046	up	fucosyltransferase 8 (Fut8), mRNA [NM_016893]
Rab27a	0,0303248	2,758784	down	RAB27A, member RAS oncogene family (Rab27a), mRNA [NM_023635]
Kif20b	0,042528316	2,7625773	up	kinesin family member 20B (Kif20b), mRNA [NM_183046]
Fbxw8	0,014551233	2,764004	up	F-box and WD-40 domain protein 8 (Fbxw8), mRNA [NM_172721]
Rcc1	0,013397262	2,765174	up	regulator of chromosome condensation 1 (Rcc1), transcript variant 2, mRNA [NM_133878]
C730049O14Rik	0,028712574	2,7663321	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730049O14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050462]
	0,013573282	2,766424	up	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930002E13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086068]
2610021K21Rik	0,018794425	2,7664907	up	RIKEN cDNA 2610021K21 gene (2610021K21Rik), mRNA [NM_030172]
Fam110b	0,03093094	2,766504	up	family with sequence similarity 110, member B (Fam110b), mRNA [NM_173426]
Gm4788	0,047025982	2,768018	down	"predicted gene 4788 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3646434] [ENSMUST00000027612]"
Nlgn2	0,046225592	2,7699494	up	neuroligin 2 (Nlgn2), mRNA [NM_198862]
Etv4	0,018423136	2,7727623	up	ets variant gene 4 (E1A enhancer binding protein, E1AF) (Etv4), mRNA [NM_008815]
Palmd	0,018020121	2,7783554	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830021E16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043695]
Mylk3	0,012282376	2,7784474	down	"myosin light chain kinase 3 [Source:MGI

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				Symbol;Acc:MGI:2443063] [ENSMUST00000121972]"
Myadm	0,031795874	2,7790241	up	myeloid-associated differentiation marker (Myadm), transcript variant 4, mRNA [NM_016969]
Cdc6	0,03594187	2,7791157	up	cell division cycle 6 homolog (S. cerevisiae) (Cdc6), transcript variant 1, mRNA [NM_011799]
Mageb16	0,018331377	2,77959	down	melanoma antigen family B, 16 (Mageb16), transcript variant 1, mRNA [NM_028025]
Bdh1	0,02966993	2,7803907	down	3-hydroxybutyrate dehydrogenase, type 1 (Bdh1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_175177]
Pkhd11l	0,022272954	2,7808762	down	polycystic kidney and hepatic disease 1-like 1 (Pkhd11l), mRNA [NM_138674]
Cfhr2	0,001471219	2,786455	down	complement factor H-related 2 (Cfhr2), mRNA [NM_001025575]
	0,03722334	2,7864704	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130059K06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037888]
Rin1	0,008101182	2,7867467	up	Ras and Rab interactor 1 (Rin1), mRNA [NM_145495]
Mtap2	0,03674704	2,7874556	down	Mouse microtubule-associated protein 2 (MAP2) mRNA, complete cds. [M21041]
Slc3a1	0,008431168	2,7894704	up	solute carrier family 3, member 1 (Slc3a1), mRNA [NM_009205]
Hook1	0,031198522	2,789505	down	hook homolog 1 (Drosophila) (Hook1), mRNA [NM_030014]
LOC100503583	0,002792697	2,7905612	up	"RAD54 homolog B (S. cerevisiae) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3605986] [ENSMUST00000095145]"
Plscr4	0,016913282	2,7925339	down	phospholipid scramblase 4 (Plscr4), mRNA [NM_178711]
Cfhr2	0,008502544	2,7926142	down	complement factor H-related 2 (Cfhr2), mRNA [NM_001025575]
	0,038639728	2,7944338	down	YB1E_SCHPO (P87179) Serine-rich protein C30B4.01c precursor, partial (26%) [TC1668615]
Serpinb8	0,04220875	2,7983904	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 8 (Serpinb8), transcript variant 1, mRNA [NM_011459]
Cdhr4	0,048293803	2,7996328	up	cadherin-related family member 4 (Cdhr4), mRNA [NM_001122635]
Slc16a7	0,027417092	2,8001335	down	"solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 7 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330284] [ENSMUST00000063318]"
D130020G16Rik	0,028562274	2,8005266	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130020G16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051236]
	0,039974418	2,8029985	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030070O15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083720]
2810410P21Rik	0,02226132	2,8033001	down	10, 11 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2810410P21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013077]
1190002F15Rik	0,002427555	2,8038745	up	RIKEN cDNA 1190002F15 gene (1190002F15Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_037956]
Prr11	0,016580064	2,8092735	up	proline rich 11 (Prr11), mRNA [NM_175563]
Gm11545	0,026422987	2,8155484	down	predicted gene 11545 (Gm11545), mRNA [NM_001105561]
E2f3	0,039582383	2,8176303	up	E2f3 transcription factor 3 (E2f3), mRNA [NM_010093]
Lifr	0,03607578	2,8176625	down	leukemia inhibitory factor receptor (Lifr), transcript variant 1, mRNA [NM_013584]
Hnmp1r	0,043374676	2,8177695	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730044B04 product:inferred: Mus musculus, Similar to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R, clone IMAGE:3500775, mRNA, partial cds / Similar to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R {Mus musculus}, full insert sequence. [AK042968]
Rnft2	0,018632604	2,818053	up	ring finger protein, transmembrane 2 (Rnft2), transcript variant 1, mRNA [NM_172998]
Cyp3a13	0,03393344	2,8181093	down	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 13 (Cyp3a13), mRNA [NM_007819]
	0,03619297	2,8198028	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430083J21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040292]
Sp3	0,019158728	2,8222947	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930012F23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047030]
Ccdc46	0,035329677	2,82284	up	coiled-coil domain containing 46 (Ccdc46), transcript variant 2, mRNA [NM_029606]
Dscc1	0,04889851	2,8238926	up	defective in sister chromatid cohesion 1 homolog (S.

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				cerevisiae) (Dsccl1), mRNA [NM_183089]
Prdm1	0,029619271	2,8255432	down	PR domain containing 1, with ZNF domain (Prdm1), mRNA [NM_007548]
Cntln	0,04686565	2,8257642	up	centlein, centrosomal protein (Cntln), transcript variant 1, mRNA [NM_175275]
Mxd3	0,005592682	2,8270102	up	Max dimerization protein 3 (Mxd3), mRNA [NM_016662]
Tmem71	0,005530018	2,8300552	down	transmembrane protein 71 (Tmem71), mRNA [NM_172514]
Slc43a2	0,043796923	2,8307807	down	solute carrier family 43, member 2 (Slc43a2), transcript variant 3, mRNA [NM_173388]
Ier5l	0,026588611	2,8314652	up	immediate early response 5-like (Ier5l), mRNA [NM_030244]
Lrrc28	0,034242522	2,8340967	down	leucine rich repeat containing 28 (Lrrc28), transcript variant 1, mRNA [NM_175124]
Lims2	0,00954834	2,8365946	down	LIM and senescent cell antigen like domains 2 (Lims2), mRNA [NM_144862]
Eml1	0,031021979	2,8367634	up	echinoderm microtubule associated protein like 1 (Eml1), transcript variant 1, mRNA [NM_001043335]
BC031353	0,039640453	2,8368387	down	cDNA sequence BC031353 (BC031353), transcript variant 2, mRNA [NM_153584]
Syn2	0,04027304	2,841016	down	synapsin II (Syn2), transcript variant IIa, mRNA [NM_001111015]
Clybl	0,028155562	2,842943	down	citrate lyase beta like (Clybl), mRNA [NM_029556]
Sgip1	0,025799254	2,8467813	up	SH3-domain GRB2-like (endophilin) interacting protein 1 (Sgip1), mRNA [NM_144906]
Stil	0,04467964	2,850155	up	Scf/Tal1 interrupting locus (Stil), mRNA [NM_009185]
2810055G20Rik	0,029080372	2,850199	down	10, 11 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2810055G20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK012955]
Dync1i1	0,027350297	2,8516603	up	dynein cytoplasmic 1 intermediate chain 1 (Dync1i1), transcript variant 1, mRNA [NM_010063]
F830014O18Rik	0,023630697	2,853023	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830014O18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089751]
Slc38a9	0,012229967	2,857629	down	solute carrier family 38, member 9 (Slc38a9), mRNA [NM_178746]
Rnase1	0,016336905	2,8592792	down	ribonuclease, RNase A family, 1 (pancreatic) (Rnase1), mRNA [NM_011271]
5430435G22Rik	0,04324817	2,8618593	down	RIKEN cDNA 5430435G22 gene (5430435G22Rik), mRNA [NM_145509]
Cenpt	0,019997412	2,864012	up	centromere protein T (Cenpt), mRNA [NM_177150]
Stmn2	0,010348103	2,8643286	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730069C18 product:stathmin-like 2, full insert sequence. [AK043202]
Ccdc28a	0,04036804	2,865589	down	coiled-coil domain containing 28A (Ccdc28a), mRNA [NM_144820]
Pcbp4	0,021589065	2,866063	up	poly(rC) binding protein 4 (Pcbp4), mRNA [NM_021567]
E2f1	0,038007982	2,8670974	up	E2F transcription factor 1 (E2f1), mRNA [NM_007891]
	0,012155754	2,868246	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430073E17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079807]
Olfm3	0,048396718	2,8694012	down	olfactomedin 3 (Olfm3), transcript variant B, mRNA [NM_153157]
Disp2	0,027465863	2,8696094	up	dispatched homolog 2 (Drosophila) (Disp2), mRNA [NM_170593]
Spc24	0,029439637	2,8702178	up	SPC24, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae) (Spc24), mRNA [NM_026282]
LOC100504186	0,021819044	2,870991	up	PREDICTED: hypothetical protein LOC100504186 (LOC100504186), mRNA [XM_003085158]
Gmps	0,038202915	2,8710606	up	guanine monophosphate synthetase (Gmps), mRNA [NM_001033300]
Rab11fip1	0,03245043	2,87163	down	RAB11 family interacting protein 1 (class I) (Rab11fip1), transcript variant 1, mRNA [NM_001080813]
Tnfrsf10b	0,03899272	2,8722756	up	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b (Tnfrsf10b), mRNA [NM_020275]
Zfp296	0,044840798	2,8724453	down	zinc finger protein 296 (Zfp296), mRNA [NM_022409]
Klhdc5	0,049536847	2,872826	up	kelch domain containing 5 (Klhdc5), mRNA [NM_001081237]
Zbtb10	0,012525279	2,8735104	up	zinc finger and BTB domain containing 10 (Zbtb10), mRNA [NM_177660]
1810029B16Rik	0,033914093	2,8743358	up	10 day old male pancreas cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1810029B16 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK007637]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Il1rn	0,024883602	2,8758013	down	interleukin 1 receptor antagonist (Il1rn), transcript variant 2, mRNA [NM_001039701]
Whsc1	0,021701796	2,8762262	up	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (human) (Whsc1), transcript variant 1, mRNA [NM_001081102]
	0,018131211	2,8769064	up	"amyotrophic lateral sclerosis 2 (juvenile) chromosome region, candidate 11 (human) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920713] [ENSMUST00000054653]"
BC022687	0,025513072	2,8787274	up	cDNA sequence BC022687 (BC022687), mRNA [NM_145450]
Lypd1	0,024885744	2,8789365	down	Ly6/Plaur domain containing 1 (Lypd1), mRNA [NM_145100]
Zfp296	0,03774511	2,8793583	down	zinc finger protein 296 (Zfp296), mRNA [NM_022409]
	0,03141488	2,8798983	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330112112 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK033900]
Dgkb	0,03313056	2,880276	down	mRNA for mKIAA0718 protein. [AK122355]
Sort1	0,036870554	2,8809152	down	sortilin 1 (Sort1), mRNA [NM_019972]
Mtbp	0,037926897	2,8836365	up	Mdm2, transformed 3T3 cell double minute p53 binding protein (Mtbp), transcript variant 1, mRNA [NM_134092]
Stk36	0,03620883	2,883999	up	serine/threonine kinase 36 (fused homolog, Drosophila) (Stk36), mRNA [NM_175031]
	0,03613159	2,8890932	down	adult male heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1010001A17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK003099]
Fzd7	0,045036674	2,8892918	down	frizzled homolog 7 (Drosophila) (Fzd7), mRNA [NM_008057]
4930534B04Rik	0,01936289	2,8921719	up	RIKEN cDNA 4930534B04 gene (4930534B04Rik), mRNA [NM_181815]
Il18r1	0,028749049	2,8933504	down	interleukin 18 receptor 1 (Il18r1), transcript variant 1, mRNA [NM_008365]
Fam54a	0,016715605	2,894362	up	family with sequence similarity 54, member A (Fam54a), mRNA [NM_027930]
Trip6	0,04269147	2,8981767	up	thyroid hormone receptor interactor 6 (Trip6), mRNA [NM_011639]
Crp	0,03494233	2,9006693	down	C-reactive protein, pentraxin-related (Crp), mRNA [NM_007768]
Mpzl3	0,035093926	2,901364	down	myelin protein zero-like 3 (Mpzl3), transcript variant 1, mRNA [NM_176993]
Gpr155	0,020669742	2,901425	down	G protein-coupled receptor 155 (Gpr155), transcript variant 1, mRNA [NM_001190297]
Nradd	0,012914995	2,903199	up	neurotrophin receptor associated death domain (Nradd), mRNA [NM_026012]
Sort1	0,023201192	2,9034657	down	sortilin 1 (Sort1), mRNA [NM_019972]
Lpar1	0,029960522	2,9052575	up	lysophosphatidic acid receptor 1 (Lpar1), transcript variant 1, mRNA [NM_010336]
Cdk14	0,017392728	2,9054105	up	"cyclin-dependent kinase 14 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:894318] [ENSMUST00000133465]"
	0,044949953	2,9056287	up	multidrug resistant protein (Mdr) mRNA, partial cds. [AF055908]
	0,012610067	2,9066489	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930104J20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037052]
Kif22	0,027666513	2,9071414	up	kinesin family member 22 (Kif22), mRNA [NM_145588]
Txlng	0,025339037	2,9074488	down	11 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6230424H10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031784]
Brip1	0,02941506	2,9075382	up	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1 (Brip1), mRNA [NM_178309]
	0,042968657	2,9075701	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230024J12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087612]
Slc25a27	0,036726426	2,9083002	down	solute carrier family 25, member 27 (Slc25a27), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_028711]
Itgae	0,03678487	2,909097	down	integrin alpha E, epithelial-associated (Itgae), transcript variant 2, mRNA [NM_172944]
Acs11	0,03884401	2,9113224	down	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (Acs11), mRNA [NM_007981]
Tspan13	0,03609342	2,914948	down	tetraspanin 13 (Tspan13), mRNA [NM_025359]
Eml1	0,016459396	2,915017	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230016L24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082168]
Cdca5	0,038898755	2,9150212	up	cell division cycle associated 5 (Cdca5), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_026410]
Il1f8	0,037583333	2,916912	down	"interleukin 1 family, member 8 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916927] [ENSMUST00000028363]"
Ttpa	0,041269932	2,9210997	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730041H16 product:tocopherol (alpha) transfer protein, full insert sequence. [AK050374]
Rnase6	0,014899176	2,9233198	down	ribonuclease, RNase A family, 6 (Rnase6), mRNA [NM_030098]
Chpt1	0,013516783	2,9257126	down	choline phosphotransferase 1 (Chpt1), transcript variant 2, mRNA [NM_144807]
Scube2	0,030538004	2,926568	down	signal peptide, CUB domain, EGF-like 2 (Scube2), mRNA [NM_020052]
	0,040911302	2,9276829	down	AGENCOURT_11443150 NIH_MGC_166 cDNA clone IMAGE:30249458 5', mRNA sequence [CB231685]
Mcm3	0,03880165	2,927939	up	minichromosome maintenance deficient 3 (S. cerevisiae) (Mcm3), mRNA [NM_008563]
Dpy19l3	0,016922683	2,92836	up	dpy-19-like 3 (C. elegans) (Dpy19l3), mRNA [NM_178704]
Olf1r1444	0,026648633	2,9299593	down	olfactory receptor 1444 (Olf1r1444), mRNA [NM_146702]
Yod1	0,019919815	2,9309435	down	YOD1 OTU deubiquitinating enzyme 1 homologue (S. cerevisiae) (Yod1), mRNA [NM_178691]
Depdc1a	0,047082264	2,9311783	up	DEP domain containing 1a (Depdc1a), transcript variant 2, mRNA [NM_029523]
Ak7	0,015063918	2,9313555	down	adenylate kinase 7 (Ak7), mRNA [NM_030187]
Ska1	0,018983698	2,933646	up	spindle and kinetochore associated complex subunit 1 (Ska1), transcript variant 1, mRNA [NM_025581]
Ptges	0,0208953	2,934953	up	prostaglandin E synthase (Ptges), mRNA [NM_022415]
	0,020328334	2,93639	down	6 days neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5430427F17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK160276]
Tmem48	0,037706822	2,9371703	up	transmembrane protein 48 (Tmem48), mRNA [NM_028355]
2410022L05Rik	0,04755624	2,938156	up	RIKEN cDNA 2410022L05 gene (2410022L05Rik), mRNA [NM_025556]
Bmp7	0,038995247	2,9382112	down	bone morphogenetic protein 7 (Bmp7), mRNA [NM_007557]
Zcchc24	0,035718076	2,9387007	up	zinc finger, CCHC domain containing 24 (Zcchc24), mRNA [NM_001101433]
Zfp647	0,02496024	2,9393044	up	zinc finger protein 647 (Zfp647), transcript variant 2, mRNA [NM_172817]
Zfp518a	0,03613282	2,940507	down	zinc finger protein 518A (Zfp518a), mRNA [NM_028319]
Myb	0,015331721	2,9408257	down	myeloblastosis oncogene (Myb), mRNA [NM_010848]
Stx1a	0,045646604	2,9410937	up	syntaxin 1A (brain) (Stx1a), mRNA [NM_016801]
Notch4	0,032470122	2,9420633	up	Notch gene homolog 4 (Drosophila) (Notch4), mRNA [NM_010929]
1700016G22Rik	0,038739093	2,9423604	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700016G22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK006031]
Ddx11	0,014845658	2,9444091	up	DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 11 (CHL1-like helicase homolog, S. cerevisiae) (Ddx11), mRNA [NM_001003919]
Folr2	0,037184376	2,9446077	down	folate receptor 2 (fetal) (Folr2), mRNA [NM_008035]
Ccdc79	0,03781533	2,9448287	down	coiled-coil domain containing 79 (Ccdc79), mRNA [NM_180958]
Vegfa	0,02828926	2,9451313	up	vascular endothelial growth factor A (Vegfa), transcript variant 1, mRNA [NM_001025250]
Carhsp1	0,037645895	2,947845	up	calcium regulated heat stable protein 1 (Carhsp1), mRNA [NM_025821]
March3	0,030997954	2,9497812	down	membrane-associated ring finger (C3HC4) 3 (March3), mRNA [NM_177115]
Pxmp4	0,046315502	2,9521658	down	peroxisomal membrane protein 4 (Pxmp4), mRNA [NM_021534]
Cdc7	0,010120687	2,9529881	up	cell division cycle 7 (S. cerevisiae) (Cdc7), mRNA [NM_009863]
Slc5a5	0,03426998	2,9543512	down	solute carrier family 5 (sodium iodide symporter), member 5 (Slc5a5), mRNA [NM_053248]
6230427J02Rik	0,033223167	2,9554837	up	RIKEN cDNA 6230427J02 gene (6230427J02Rik), mRNA [NM_026597]
LOC100503436	0,022097133	2,9570138	down	PREDICTED: hypothetical LOC100503436 (LOC100503436), partial miscRNA [XR_106017]
Hif3a	0,043895386	2,9571	down	hypoxia inducible factor 3, alpha subunit (Hif3a), transcript variant 2, mRNA [NM_016868]
Tmem177	0,048283655	2,959535	down	transmembrane protein 177 (Tmem177), mRNA [NM_175106]
Fam40b	0,016257511	2,961448	down	family with sequence similarity 40, member B (Fam40b),

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				transcript variant 1, mRNA [NM_177204]
Fam81a	0,0489535	2,9670122	down	family with sequence similarity 81, member A (Fam81a), mRNA [NM_029784]
Cyfp2	0,040735696	2,9676213	down	cytoplasmic FMR1 interacting protein 2 (Cyfp2), mRNA [NM_133769]
	0,024349023	2,970515	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330019N24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087779]
Pfas	0,024923116	2,9732034	up	phosphoribosylformylglycinamide synthase (FGAR amidotransferase) (Pfas), mRNA [NM_001159519]
Lrrc28	0,042571623	2,9736152	down	leucine rich repeat containing 28 (Lrrc28), transcript variant 1, mRNA [NM_175124]
Ncapg	0,032076895	2,9752712	up	non-SMC condensin I complex, subunit G (Ncapg), mRNA [NM_019438]
Zfp287	0,022768717	2,9760587	up	zinc finger protein 287 (Zfp287), mRNA [NM_133208]
Fam54a	0,027350433	2,9766927	up	family with sequence similarity 54, member A (Fam54a), mRNA [NM_027930]
Rasgef1a	0,017672462	2,9767392	down	RasGEF domain family, member 1A (Rasgef1a), mRNA [NM_027526]
	0,035124145	2,978008	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130045H18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051389]
E2f3	0,03262746	2,9783366	up	E2F transcription factor 3 (E2f3), mRNA [NM_010093]
Acot4	0,046856273	2,9786227	down	acyl-CoA thioesterase 4 (Acot4), mRNA [NM_134247]
Plk4	0,029554246	2,9823337	up	polo-like kinase 4 (Drosophila) (Plk4), mRNA [NM_011495]
Fam83d	0,009142179	2,984152	up	family with sequence similarity 83, member D (Fam83d), mRNA [NM_027975]
Nsg2	0,024081688	2,9865677	down	neuron specific gene family member 2 (Nsg2), mRNA [NM_008741]
Cdca8	0,003764959	2,9871168	up	cell division cycle associated 8 (Cdca8), mRNA [NM_026560]
2410066E13Rik	0,030166857	2,9886577	down	"RIKEN cDNA 2410066E13 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915485] [ENSMUST00000171760]"
Plk4	0,04299213	2,9891067	up	polo-like kinase 4 (Drosophila) (Plk4), mRNA [NM_011495]
3110005L24Rik	0,04952521	2,9895926	down	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3110005L24 product:hypothetical Isoleucine-rich region containing protein, full insert sequence. [AK014001]
LOC100504422	0,035875767	2,9913952	down	"eukaryotic elongation factor-2 kinase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1195261] [ENSMUST00000098074]"
Tpm3	0,0453647	2,993198	up	tropomyosin 3, gamma (Tpm3), mRNA [NM_022314]
Gm5084	0,034464344	2,9933906	down	predicted gene 5084 (Gm5084), non-coding RNA [NR_036449]
Cdca2	0,019806415	2,9961874	up	"cell division cycle associated 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1919787] [ENSMUST00000150006]"
4933404O12Rik	0,040145036	2,9975543	up	RIKEN cDNA 4933404O12 gene (4933404O12Rik), non-coding RNA [NR_015555]
	0,043022178	2,9984846	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130002A13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047822]
Mtap7	0,044856127	3,0004005	down	microtubule-associated protein 7 (Mtap7), transcript variant 1, mRNA [NM_008635]
Tmem45a	0,045218427	3,0015523	down	transmembrane protein 45a (Tmem45a), mRNA [NM_019631]
Celf3	0,018548874	3,0015554	down	VCUGBP, Elav-like family member 3 (Celf3), mRNA [NM_172434]
Mbtd1	0,0471523	3,0070899	down	mbt domain containing 1 (Mbtd1), mRNA [NM_134012]
Dsn1	0,034645967	3,0073278	up	DSN1, MIND kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae) (Dsn1), mRNA [NM_025853]
E2f1	0,009561542	3,009388	up	E2F transcription factor 1 (E2f1), mRNA [NM_007891]
Kif23	6,19E-04	3,0131269	up	kinesin family member 23 (Kif23), mRNA [NM_024245]
Slc6a15	0,024290083	3,0137968	up	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 15 (Slc6a15), mRNA [NM_175328]
Spc25	0,044582542	3,013834	up	SPC25, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae) (Spc25), mRNA [NM_025565]
Mak16	0,031485587	3,0144267	up	MAK16 homolog (S. cerevisiae) (Mak16), mRNA [NM_026453]
4632411P08Rik	0,031513795	3,0148249	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 4632411P08 gene (4632411P08Rik), partial miscRNA [XR_106339]
Ssh1	0,01951727	3,018175	up	"slingshot homolog 1 (Drosophila) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2686240] [ENSMUST00000159592]"
Jam3	0,026107034	3,020594	up	junction adhesion molecule 3 (Jam3), mRNA [NM_023277]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

E130303B06Rik	0,032700818	3,0209846	up	RIKEN cDNA E130303B06 gene (E130303B06Rik), mRNA [NM_198299]
Dnajb13	6,41E-05	3,0210981	down	DnaJ (Hsp40) related, subfamily B, member 13 (Dnajb13), mRNA [NM_153527]
Rab6b	0,012727321	3,0212264	up	RAB6B, member RAS oncogene family (Rab6b), mRNA [NM_173781]
Spag1	0,045284282	3,0219479	down	sperm associated antigen 1 (Spag1), mRNA [NM_012031]
Rufy3	0,028389873	3,0232804	down	RUN and FYVE domain containing 3 (Rufy3), mRNA [NM_027530]
Dap	0,035682548	3,0261543	up	death-associated protein (Dap), mRNA [NM_146057]
Ggt7	0,037176073	3,0286252	up	gamma-glutamyltransferase 7 (Ggt7), mRNA [NM_144786]
Mastl	0,04368531	3,0289094	up	microtubule associated serine/threonine kinase-like (Mastl), mRNA [NM_025979]
Adamts5	0,023578016	3,0298653	down	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 5 (aggrecanase-2) (Adamts5), mRNA [NM_011782]
Sh3pxd2b	0,02194441	3,0310698	up	SH3 and PX domains 2B (Sh3pxd2b), mRNA [NM_177364]
4930547N16Rik	0,011720623	3,034391	up	RIKEN cDNA 4930547N16 gene (4930547N16Rik), mRNA [NM_029249]
Ccnb2	0,012917063	3,0380695	up	cyclin B2 (Ccnb2), mRNA [NM_007630]
Hipk4	0,03810983	3,038317	up	homeodomain interacting protein kinase 4 (Hipk4), mRNA [NM_001033315]
Traf4	0,043926317	3,039236	up	TNF receptor associated factor 4 (Traf4), mRNA [NM_009423]
	0,016107786	3,0452127	down	adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730009F08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050061]
	0,025672559	3,0468965	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530071F21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035584]
Ednrb	0,03093839	3,0477111	down	endothelin receptor type B (Ednrb), transcript variant 1, mRNA [NM_007904]
Psca	0,028883932	3,0485814	down	prostate stem cell antigen (Psca), mRNA [NM_028216]
Ifi2712a	0,04535373	3,0486455	down	interferon, alpha-inducible protein 27 like 2A (Ifi2712a), mRNA [NM_029803]
Pik3r1	0,046378452	3,0495665	down	phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) (Pik3r1), transcript variant 2, mRNA [NM_001077495]
Whsc1	0,046123672	3,049649	up	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (human) (Whsc1), transcript variant 1, mRNA [NM_001081102]
4930448N21Rik	0,03673396	3,0500598	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930448N21 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK019619]
LOC100503441	0,042665802	3,0509655	down	"RIKEN cDNA 4632404H12 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921284] [ENSMUST00000038450]"
D2Ert750e	0,004090279	3,0512052	up	DNA segment, Chr 2, ERATO Doi 750, expressed (D2Ert750e), mRNA [NM_026412]
Tex9	0,028217021	3,0513315	up	testis expressed gene 9 (Tex9), mRNA [NM_009359]
Lypd6b	0,022874298	3,0515695	down	LY6/PLAUR domain containing 6B (Lypd6b), mRNA [NM_027990]
	0,019003898	3,05497	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230098G14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049094]
Disp1	0,01893562	3,0551147	up	dispatched homolog 1 (Drosophila) (Disp1), mRNA [NM_026866]
Ext1	0,022350403	3,055642	up	exostoses (multiple) 1 (Ext1), mRNA [NM_010162]
Jakmip1	0,043055955	3,057943	down	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C330021K24 product:CDNA FLJ31564 FIS, CLONE NT2RI2001450, WEAKLY SIMILAR TO TRICHOHYALIN homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK021217]
LOC100503215	0,030950012	3,0585558	down	"RIKEN cDNA 1700030C10 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916763] [ENSMUST00000110971]"
	0,019376164	3,0598276	up	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230396H12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046467]
Glt28d2	0,019935178	3,060221	down	glycosyltransferase 28 domain containing 2 (Glt28d2), mRNA [NM_177130]
4930547N16Rik	0,030947484	3,0611267	up	RIKEN cDNA 4930547N16 gene (4930547N16Rik), mRNA [NM_029249]
Sema3b	0,03900385	3,0627966	down	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3B (Sema3b), transcript variant 1, mRNA [NM_001042779]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Klk5	0,04264379	3,0658205	down	kallikrein related-peptidase 5 (Klk5), mRNA [NM_026806]
Rab27b	0,027921343	3,066953	down	RAB27b, member RAS oncogene family (Rab27b), transcript variant 1, mRNA [NM_030554]
	0,028041204	3,0676708	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030042L12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK050947]
Pebp1	0,025024693	3,0683784	up	phosphatidylethanolamine binding protein 1 (Pebp1), mRNA [NM_018858]
Lamc2	0,02470796	3,0697615	up	laminin, gamma 2 (Lamc2), mRNA [NM_008485]
Gfra3	0,021413008	3,0717103	down	glial cell line derived neurotrophic factor family receptor alpha 3 (Gfra3), mRNA [NM_010280]
Zfp783	0,03632752	3,0718083	down	zinc finger protein 783 (Zfp783), non-coding RNA [NR_027963]
Mipol1	0,014143709	3,0741587	up	mirror-image polydactyly gene 1 homolog (human) (Mipol1), mRNA [NM_001164370]
Cpa4	0,04034506	3,0742252	down	carboxypeptidase A4 (Cpa4), mRNA [NM_027926]
Ercc6l	0,03476664	3,0751364	up	excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6 - like (Ercc6l), mRNA [NM_146235]
Mtap7	0,042228196	3,0758755	down	microtubule-associated protein 7 (Mtap7), transcript variant 1, mRNA [NM_008635]
2310002J15Rik	0,044690583	3,076254	down	RIKEN cDNA 2310002J15 gene (2310002J15Rik), mRNA [NM_026415]
Smyd5	0,0354212	3,0764768	up	SET and MYND domain containing 5 (Smyd5), mRNA [NM_144918]
Dap	0,038463593	3,0768087	up	death-associated protein (Dap), mRNA [NM_146057]
Mis18bp1	0,042284183	3,0817807	up	MIS18 binding protein 1 (Mis18bp1), mRNA [NM_172578]
Nek7	0,029810967	3,0844815	down	adult male adrenal gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7330417M05 product:NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 7, full insert sequence. [AK078639]
Ablim1	0,037881255	3,085067	down	actin-binding LIM protein 1 (Ablim1), transcript variant 1, mRNA [NM_178688]
Snx4	0,03897736	3,08632	up	18-day embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1110033B07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK027953]
Dock7	0,033440247	3,0873764	up	dedicator of cytokinesis 7 (Dock7), mRNA [NM_026082]
Glis2	0,02664678	3,0892076	up	GLIS family zinc finger 2 (Glis2), mRNA [NM_031184]
Kif18b	0,04928611	3,089348	up	kinesin family member 18B (Kif18b), mRNA [NM_197959]
Svep1	0,03239011	3,0896235	down	"sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1928849] [ENSMUST00000146329]"
Clip2	0,03694533	3,091418	up	CAP-GLY domain containing linker protein 2 (Clip2), transcript variant 1, mRNA [NM_009990]
D230002A01Rik	0,042690594	3,0925202	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230002A01 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK084136]
Myo5b	0,021215463	3,0960045	down	myosin VB (Myo5b), mRNA [NM_201600]
Myf5	0,04526085	3,0963445	down	myogenic factor 5 (Myf5), mRNA [NM_008656]
Rapgef6	0,030055065	3,0965586	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130089A13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038235]
Itga10	0,03755805	3,0978568	up	integrin, alpha 10 (Itga10), mRNA [NM_001081053]
	0,04398861	3,0998447	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330030C01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052335]
	0,03622477	3,1007268	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930074M18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047477]
Spag5	0,021331653	3,1017468	up	sperm associated antigen 5 (Spag5), mRNA [NM_017407]
Polq	0,019710518	3,1048923	up	polymerase (DNA directed), theta (Polq), transcript variant 1, mRNA [NM_029977]
Nbea	0,042382352	3,1069386	up	neurobeachin (Nbea), mRNA [NM_030595]
Cldn11	0,0163313	3,1126242	down	claudin 11 (Cldn11), mRNA [NM_008770]
Exph5	0,041578278	3,113978	down	exophilin 5 (Exph5), mRNA [NM_176846]
Ccne1	0,042423747	3,1150541	up	cyclin E1 (Ccne1), mRNA [NM_007633]
Mlec	0,017947812	3,1166394	up	malectin (Mlec), mRNA [NM_175403]
Till1	0,032728463	3,1171865	up	tubulin tyrosine ligase-like 1 (Till1), mRNA [NM_178869]
Lepr	0,03831917	3,1179402	down	leptin receptor (Lepr), transcript variant 3, mRNA [NM_001122899]
Rhbdl3	0,044744205	3,1195745	down	rhomboid, veinlet-like 3 (Drosophila) (Rhbdl3), mRNA [NM_139228]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Dapk2	0,01983869	3,121799	down	death-associated protein kinase 2 (Dapk2), mRNA [NM_010019]
Piwi2	0,042175394	3,1227446	down	piwi-like homolog 2 (Drosophila) (Piwi2), mRNA [NM_021308]
Plat	0,047320038	3,1246393	up	plasminogen activator, tissue (Plat), mRNA [NM_008872]
Krtap31-2	0,009665909	3,1253355	down	keratin associated protein 31-2 (Krtap31-2), mRNA [NM_001025244]
Palm3	0,041647937	3,1259348	down	"paralemmmin 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921587] [ENSMUST00000142367]"
Chtf18	0,04114215	3,126447	up	CTF18, chromosome transmission fidelity factor 18 homolog (S. cerevisiae) (Chtf18), mRNA [NM_145409]
Ifi2712a	0,034103632	3,1277676	down	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310061N23 product:similar to ALPHA-INTERFERON INDUCIBLE PROTEIN (FRAGMENT) [Mesocricetus auratus], full insert sequence. [AK010014]
Gnai1	0,044905987	3,1293154	down	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha inhibiting 1 (Gnai1), mRNA [NM_010305]
Melk	0,03271822	3,1313236	up	maternal embryonic leucine zipper kinase (Melk), mRNA [NM_010790]
Pfkfb1	0,022957513	3,132098	down	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 1 (Pfkfb1), mRNA [NM_008824]
Ppfibp2	0,030693	3,1322148	down	PTPRF interacting protein, binding protein 2 (liprin beta 2) (Ppfibp2), transcript variant 1, mRNA [NM_008905]
A430027C01Rik	0,032434247	3,1359153	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430027C01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039904]
A730090N16Rik	0,036971375	3,13915	up	RIKEN cDNA A730090N16 gene (A730090N16Rik), non-coding RNA [NR_040390]
Tulp3	0,016899928	3,1392407	up	tubby-like protein 3 (Tulp3), mRNA [NM_011657]
Nup50	0,017930055	3,1393688	up	nucleoporin 50 (Nup50), mRNA [NM_016714]
Kif4	0,02317598	3,140402	up	kinesin family member 4 (Kif4), mRNA [NM_008446]
4932438H23Rik	0,04368583	3,140603	down	RIKEN cDNA 4932438H23 gene (4932438H23Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_028905]
Xlr	0,038495935	3,1406183	down	X-linked lymphocyte-regulated complex (Xlr), mRNA [NM_011725]
Kif20a	0,049194913	3,1409256	up	mRNA for rabkinesin-6. [Y09632]
Fap	0,025055248	3,1416485	down	"fibroblast activation protein [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:109608] [ENSMUST00000136297]"
1700054N08Rik	0,048708927	3,1467376	up	RIKEN cDNA 1700054N08 gene (1700054N08Rik), mRNA [NM_028536]
Krtap6-2	0,036360364	3,1479182	down	keratin associated protein 6-2 (Krtap6-2), mRNA [NM_010673]
Accn1	0,025585022	3,1509144	down	amiloride-sensitive cation channel 1, neuronal (degenerin) (Accn1), transcript variant 1, mRNA [NM_007384]
Prr11	0,02839625	3,1522646	up	proline rich 11 (Prr11), mRNA [NM_175563]
1810012P15Rik	0,040789258	3,1533349	up	RIKEN cDNA 1810012P15 gene (1810012P15Rik), mRNA [NM_001076681]
Crhbp	0,010260869	3,1543362	up	corticotropin releasing hormone binding protein (Crhbp), mRNA [NM_198408]
Prmt6	0,040921953	3,1565845	up	protein arginine N-methyltransferase 6 (Prmt6), mRNA [NM_178891]
Trpv3	0,026650477	3,158267	down	"transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2181407] [ENSMUST00000049676]"
Cpt1c	0,033879217	3,1601224	up	carnitine palmitoyltransferase 1c (Cpt1c), mRNA [NM_153679]
D630045J12Rik	0,013000727	3,1628702	up	RIKEN cDNA D630045J12 gene (D630045J12Rik), mRNA [NM_194061]
	0,0176018	3,164962	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230021O03 product:acetyl-Coenzyme A synthetase 2, full insert sequence. [AK038517]
	0,044526633	3,1665227	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130061C24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051631]
Akr1c18	0,048795305	3,1693547	down	aldo-keto reductase family 1, member C18 (Akr1c18), mRNA [NM_134066]
Jph1	0,027302986	3,1705408	down	junctophilin 1 (Jph1), mRNA [NM_020604]
BC031353	0,041929085	3,1774335	down	"cDNA sequence BC031353 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2387648] [ENSMUST00000070863]"
Mtm1	0,039907448	3,1780863	down	X-linked myotubular myopathy gene 1 (Mtm1), transcript variant 3, mRNA [NM_019926]
	0,016886799	3,1795168	up	"spermine synthase [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:109490]"

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[ENSMUST00000127089]"
Ptpcr	0,03854588	3,1809251	down	protein tyrosine phosphatase, receptor type, C (Ptpcr), transcript variant 2, mRNA [NM_011210]
Mslnl	0,016143458	3,1831646	up	mesothelin-like (Mslnl), mRNA [NM_177822]
Pmf1	0,026825806	3,1834047	up	polyamine-modulated factor 1 (Pmf1), mRNA [NM_025928]
Xkrx	0,014264734	3,183908	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630026F04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK041635]
Zfp185	0,028874867	3,185215	down	zinc finger protein 185 (Zfp185), transcript variant 1, mRNA [NM_009549]
Rdh9	0,028408425	3,1882522	down	retinol dehydrogenase 9 (Rdh9), mRNA [NM_153133]
Epb4.1l4b	0,04265192	3,192558	down	erythrocyte protein band 4.1-like 4b (Epb4.1l4b), mRNA [NM_019427]
Aspg	0,02866728	3,1951127	down	asparaginase homolog (S. cerevisiae) (Aspg), mRNA [NM_001081169]
Ptpcr1	0,022235952	3,196089	up	protein tyrosine phosphatase, receptor type Z, polypeptide 1 (Ptpcr1), mRNA [NM_001081306]
Fancd2	0,04561845	3,1964643	up	"Fanconi anemia, complementation group D2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2448480] [ENSMUST00000036340]"
Tk1	0,039032612	3,1997242	up	thymidine kinase 1 (Tk1), mRNA [NM_009387]
	0,020509413	3,2003245	down	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030471F19 product:4.5s RNA, pseudogene 1, full insert sequence. [AK033234]
Trerf1	0,026866024	3,2037692	up	transcriptional regulating factor 1 (Trerf1), transcript variant 2, mRNA [NM_172622]
3100003M19Rik	0,04495622	3,2041283	up	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3100003M19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK013928]
1700049L16Rik	0,033501122	3,206613	up	RIKEN cDNA 1700049L16 gene (1700049L16Rik), non-coding RNA [NR_003644]
Ube2c	0,016709242	3,2077684	up	ubiquitin-conjugating enzyme E2C (Ube2c), mRNA [NM_026785]
Foxc1	0,038913094	3,2078273	down	forkhead box C1 (Foxc1), mRNA [NM_008592]
Syde1	0,03255691	3,211308	up	synapse defective 1, Rho GTPase, homolog 1 (C. elegans) (Syde1), mRNA [NM_027875]
Bub1b	0,009792941	3,211567	up	budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog, beta (S. cerevisiae) (Bub1b), mRNA [NM_009773]
	0,015840432	3,2126527	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830003C11 product:X-linked lymphocyte-regulated 4, full insert sequence. [AK089586]
D430006K04	0,033145033	3,213057	up	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430006K04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK084893]
Mras	0,04629491	3,2137356	up	muscle and microspikes RAS (Mras), mRNA [NM_008624]
Gm7544	0,012319108	3,2142463	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4733401112 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK160242]
Fabp4	0,04750089	3,2147896	down	fatty acid binding protein 4, adipocyte (Fabp4), mRNA [NM_024406]
Pus1	0,043164074	3,2175884	up	pseudouridine synthase 1 (Pus1), transcript variant 2, mRNA [NM_019700]
Olf985	0,046000574	3,2225704	down	olfactory receptor 985 (Olf985), mRNA [NM_146855]
Olf448	0,04428966	3,2258017	down	olfactory receptor 448 (Olf448), mRNA [NM_146273]
Nfatc2	0,049808856	3,2260754	down	"nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic, calcineurin-dependent 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:102463] [ENSMUST00000140137]"
Pla2g2e	0,04317938	3,2270741	down	phospholipase A2, group IIE (Pla2g2e), mRNA [NM_012044]
Dlgap5	0,029393805	3,2272782	up	discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 5 (Dlgap5), transcript variant 1, mRNA [NM_144553]
Fam26e	0,017646221	3,2282968	down	family with sequence similarity 26, member E (Fam26e), mRNA [NM_178908]
Gfpt1	0,043915868	3,2306619	up	glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1 (Gfpt1), mRNA [NM_013528]
	0,00961975	3,2309525	up	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030047J05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047809]
Acsl1	0,022627193	3,2340035	down	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (Acsl1), mRNA [NM_007981]
LOC100502721	0,044059925	3,234283	down	PREDICTED: hypothetical protein LOC100502721 (LOC100502721), mRNA [XM_003084847]
	0,037879627	3,2377212	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				length enriched library, clone:E330027D08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054451]
9130206I24Rik	0,039716844	3,2384467	up	RIKEN cDNA 9130206I24 gene (9130206I24Rik), non-coding RNA [NR_030721]
Cyp4b1	0,03823488	3,2397265	down	cytochrome P450, family 4, subfamily b, polypeptide 1 (Cyp4b1), mRNA [NM_007823]
Mipol1	0,019167248	3,2397723	up	mirror-image polydactyly gene 1 homolog (human) (Mipol1), mRNA [NM_001164370]
4931428F04Rik	0,024130242	3,2400534	up	RIKEN cDNA 4931428F04 gene (4931428F04Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_028888]
Micall2	0,006351514	3,2413476	up	MICAL-like 2 (Micall2), mRNA [NM_174850]
Smc2	0,04364912	3,2419956	up	structural maintenance of chromosomes 2 (Smc2), mRNA [NM_008017]
Acpp	0,039523687	3,2442346	down	acid phosphatase, prostate (Acpp), transcript variant 2, mRNA [NM_019807]
Rnf222	0,030704012	3,2442956	down	ring finger protein 222 (Rnf222), mRNA [NM_177060]
Eef2k	0,030079918	3,2449603	down	eukaryotic elongation factor-2 kinase (Eef2k), mRNA [NM_007908]
Alpl	0,049808033	3,2461576	down	alkaline phosphatase, liver/bone/kidney (Alpl), mRNA [NM_007431]
Slc43a1	0,047601443	3,2510824	down	solute carrier family 43, member 1 (Slc43a1), transcript variant 1, mRNA [NM_001081349]
Kif4	0,03031942	3,2518063	up	kinesin family member 4 (Kif4), mRNA [NM_008446]
Mreg	0,048471622	3,2536588	down	melanoregulin (Mreg), mRNA [NM_001005423]
Rassf4	0,020961488	3,2550554	down	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 4 (Rassf4), mRNA [NM_178045]
Actr3b	0,038052246	3,2597442	down	ARP3 actin-related protein 3 homolog B (yeast), mRNA (cDNA clone IMAGE:5685374). [BC053106]
Ddx26b	0,040730104	3,2607722	down	"DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 26B [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442593] [ENSMUST00000134138]"
Reps2	0,047954068	3,2636635	down	RALBP1 associated Eps domain containing protein 2 (Reps2), mRNA [NM_178256]
Ap1s3	0,035036363	3,2645676	down	adaptor-related protein complex AP-1, sigma 3 (Ap1s3), mRNA [NM_183027]
	0,044391595	3,266978	down	SJL-7A5 T cell receptor alpha chain mRNA, complete cds. [U07662]
Ncapg	0,03246479	3,267723	up	non-SMC condensin I complex, subunit G (Ncapg), mRNA [NM_019438]
Wfdc2	0,029859502	3,2710733	up	WAP four-disulfide core domain 2 (Wfdc2), mRNA [NM_026323]
Spag4	0,025829565	3,2815852	up	sperm associated antigen 4 (Spag4), mRNA [NM_139151]
	0,026621172	3,2819266	up	"ribosomal protein L27A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1347076] [ENSMUST00000156921]"
Fcho2	0,04770712	3,2828026	down	FCH domain only 2, mRNA (cDNA clone IMAGE:30044250), complete cds. [BC053718]
Slc5a3	0,03701799	3,284303	up	solute carrier family 5 (inositol transporters), member 3 (Slc5a3), mRNA [NM_017391]
Rad51ap1	0,04487294	3,2869792	up	RAD51 associated protein 1 (Rad51ap1), mRNA [NM_009013]
March3	0,042415064	3,2885637	down	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330411115 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK018160]
Adarb1	0,023280255	3,2888389	up	adenosine deaminase, RNA-specific, B1 (Adarb1), transcript variant 2, mRNA [NM_001024837]
BC068157	0,0352677	3,288892	up	cDNA sequence BC068157 (BC068157), mRNA [NM_207203]
Samd12	0,016762938	3,2904553	up	sterile alpha motif domain containing 12 (Samd12), mRNA [NM_177225]
Ptch2	0,04843597	3,2919097	down	"patched homolog 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1095405] [ENSMUST00000030443]"
Poc1a	0,019814217	3,2944872	up	POC1 centriolar protein homolog A (Chlamydomonas) (Poc1a), mRNA [NM_027354]
	0,019296622	3,294753	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732426O14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK028652]
Rab38	0,035438985	3,295856	down	RAB38, member of RAS oncogene family (Rab38), mRNA [NM_028238]
Cdc7	0,044848707	3,299781	up	cell division cycle 7 (S. cerevisiae) (Cdc7), mRNA [NM_009863]
Mms22l	0,04750534	3,3015978	up	MMS22-like, DNA repair protein (Mms22l), mRNA [NM_199467]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Pparg	0,027708052	3,3065486	down	peroxisome proliferator activated receptor gamma (Pparg), transcript variant 2, mRNA [NM_011146]
Lrrn2	0,030079946	3,3093894	down	leucine rich repeat protein 2, neuronal (Lrrn2), mRNA [NM_010732]
Dctd	0,045448128	3,3094528	up	dCMP deaminase (Dctd), transcript variant 1, mRNA [NM_178788]
	0,046347998	3,310566	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130009M12 product:coatome protein complex, subunit gamma 2, full insert sequence. [AK044880]
Clspn	0,038038645	3,3132582	up	claspin homolog (Xenopus laevis) (Clspn), mRNA [NM_175554]
Mipol1	0,019346746	3,322661	up	10 day old male pancreas cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1810044O04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK131842]
Stk3	0,034042485	3,3229163	up	serine/threonine kinase 3 (Ste20, yeast homolog) (Stk3), mRNA [NM_019635]
Cldn10	0,04782451	3,3242283	down	claudin 10 (Cldn10), transcript variant b, mRNA [NM_021386]
Smpd3	0,02791815	3,325594	down	sphingomyelin phosphodiesterase 3, neutral (Smpd3), mRNA [NM_021491]
Abpb	0,03583963	3,3263848	down	androgen binding protein beta (Abpb), mRNA [NM_001100464]
Ankrd22	0,023911225	3,331057	down	ankyrin repeat domain 22 (Ankrd22), mRNA [NM_024204]
Mageb1	0,025773617	3,3315916	down	melanoma antigen, family B, 1 (Mageb1), mRNA [NM_010759]
Fam65c	0,045507915	3,3318822	down	"family with sequence similarity 65, member C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916803] [ENSMUST00000142702]"
Spag4	0,02238878	3,3344004	up	sperm associated antigen 4 (Spag4), mRNA [NM_139151]
Megf9	0,04030931	3,3363073	down	"multiple EGF-like-domains 9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918264] [ENSMUST00000107359]"
Spint1	0,038088538	3,3420994	down	serine protease inhibitor, Kunitz type 1 (Spint1), mRNA [NM_016907]
Lrrn4	0,0120786	3,3421156	down	leucine rich repeat neuronal 4 (Lrrn4), mRNA [NM_177303]
Mrps6	0,022282194	3,344112	up	mitochondrial ribosomal protein S6 (Mrps6), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_080456]
C1qtnf7	0,007977275	3,3452396	down	C1q and tumor necrosis factor related protein 7 (C1qtnf7), transcript variant 2, mRNA [NM_175425]
Prc1	0,017032174	3,345523	up	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430020K16 product:protein regulator of cytokinesis 1, full insert sequence. [AK088576]
Kcna6	0,039247654	3,3458326	down	potassium voltage-gated channel, shaker-related, subfamily, member 6 (Kcna6), mRNA [NM_013568]
Ruvbl1	0,019305428	3,3486147	up	RuvB-like protein 1 (Ruvbl1), mRNA [NM_019685]
Wdr67	0,021051915	3,356127	up	WD repeat domain 67 (Wdr67), transcript variant 1, mRNA [NM_001081396]
Col3a1	0,01669662	3,3578134	up	"collagen, type III, alpha 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88453] [ENSMUST00000129611]"
Mup3	0,003624796	3,3609016	down	major urinary protein 3 (Mup3), mRNA [NM_001039544]
	0,03779866	3,3622122	down	601098206F1 NCI_CGAP_Mam5 cDNA clone IMAGE:3496848 5'. [BE307515]
A430035B10Rik	0,013680103	3,3634279	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 2810488G03 gene (2810488G03Rik), partial miscRNA [XR_107766]
Rnf24	0,047978275	3,3647466	up	ring finger protein 24 (Rnf24), mRNA [NM_178607]
Otud1	0,034905326	3,3734968	down	OTU domain containing 1 (Otod1), mRNA [NM_027715]
Rhbdl3	0,044290397	3,3743825	down	rhomboid, veinlet-like 3 (Drosophila) (Rhbdl3), mRNA [NM_139228]
	0,048958253	3,3750007	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530050P19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035454]
Slc39a14	0,017278455	3,378197	up	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 14 (Slc39a14), transcript variant 3, mRNA [NM_144808]
Ccnd1	0,0374874	3,3785431	up	Cyl-1=cyclin D1 [mice, BALB/c, brain, mRNA, 3737 nt]. [S78355]
Aldh6a1	0,036838565	3,3791676	down	aldehyde dehydrogenase family 6, subfamily A1 (Aldh6a1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_134042]
Dnajc28	0,038516086	3,385372	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 28 (Dnajc28), transcript variant 2, mRNA [NM_138664]
Gm9927	0,0425992	3,3862312	up	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330152L17 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK034060]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Gm5132	0,03504873	3,38691	down	predicted gene 5132 (Gm5132), mRNA [NM_001085517]
Sult1a1	0,017849267	3,3869102	down	sulfotransferase family 1A, phenol-preferring, member 1 (Sult1a1), mRNA [NM_133670]
Spaca1	0,035842553	3,3893013	down	sperm acrosome associated 1 (Spaca1), mRNA [NM_026293]
Ly6g6d	0,009783486	3,3950486	down	lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D (Ly6g6d), mRNA [NM_033478]
Dnase1l2	0,034396194	3,3963854	down	"deoxyribonuclease 1-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1913955] [ENSMUST00000119932]"
Cdc25c	0,027953051	3,3976436	up	cell division cycle 25 homolog C (S. pombe) (Cdc25c), mRNA [NM_009860]
Rnase1	0,025208943	3,4024982	down	ribonuclease, RNase A family, 1 (pancreatic) (Rnase1), mRNA [NM_011271]
Fmo1	0,04352775	3,405285	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430065D03 product:flavin containing monooxygenase 1, full insert sequence. [AK034946]
2410017117Rik	0,03646411	3,4055636	down	RIKEN cDNA 2410017117 gene (2410017117Rik), non-coding RNA [NR_033517]
Cpeb3	0,023228457	3,4066436	down	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 3 (Cpeb3), mRNA [NM_198300]
Fam81a	0,04591183	3,4089153	down	family with sequence similarity 81, member A (Fam81a), mRNA [NM_029784]
Fgd1	0,021493213	3,4089236	up	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 1 (Fgd1), mRNA [NM_008001]
Fam71f1	0,022893785	3,4115283	up	family with sequence similarity 71, member F1 (Fam71f1), mRNA [NM_207258]
Ang3	0,021770066	3,413494	down	angiogenin, ribonuclease A family, member 3 (Ang3), mRNA [NM_001123394]
Serping1	0,00704211	3,41566	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade G, member 1 (Serping1), mRNA [NM_009776]
Higd1b	0,017208057	3,4168181	up	HIG1 domain family, member 1B (Higd1b), mRNA [NM_080846]
Ubash3a	0,044229187	3,4203446	down	ubiquitin associated and SH3 domain containing, A (Ubash3a), mRNA [NM_177823]
	0,022507261	3,423511	down	cDNA, clone:Y1G0132A19, strand:unspecified. [AK199677]
Lpin1	0,01872923	3,4240367	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Ppfibp2	0,040376093	3,4240816	down	PTPRF interacting protein, binding protein 2 (liprin beta 2) (Ppfibp2), transcript variant 1, mRNA [NM_008905]
Fhdc1	0,037102386	3,4293303	down	FH2 domain containing 1 (Fhdc1), transcript variant 2, mRNA [NM_001033301]
BC030867	0,024337953	3,4301999	up	cDNA sequence BC030867 (BC030867), mRNA [NM_153544]
E2f7	0,02629127	3,431893	up	E2F transcription factor 7 (E2f7), mRNA [NM_178609]
Phka2	0,047368098	3,4379544	down	"phosphorylase kinase alpha 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97577] [ENSMUST00000146752]"
Cdca2	0,007446333	3,4390457	up	cell division cycle associated 2 (Cdca2), transcript variant 2, mRNA [NM_175384]
Angptl1	0,01745517	3,4401257	down	angiopoietin-like 1 (Angptl1), mRNA [NM_028333]
B230337E12Rik	0,03921598	3,4404514	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230337E12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046039]
Siglec5	0,024705019	3,4413242	down	sialic acid binding Ig-like lectin 5 (Siglec5), mRNA [NM_145581]
Olfir575	0,018692996	3,4415789	up	olfactory receptor 575 (Olfir575), mRNA [NM_147114]
Dmwd	0,02153678	3,443021	up	dystrophia myotonica-containing WD repeat motif (Dmwd), mRNA [NM_010058]
Ap1s3	0,032642685	3,4434516	down	adaptor-related protein complex AP-1, sigma 3, mRNA (cDNA clone MGC:51390 IMAGE:3154405), complete cds. [BC054111]
Pls1	0,017802242	3,4438827	down	plastin 1 (l-isoform) (Pls1), mRNA [NM_001033210]
Gm4211	0,019168682	3,4463878	down	PREDICTED: predicted gene 4211 (Gm4211), partial miscRNA [XR_105563]
Trp73	0,047379952	3,4478893	down	transformation related protein 73 (Trp73), transcript variant 1, mRNA [NM_011642]
Zfp185	0,017685164	3,452591	down	zinc finger protein 185 (Zfp185), transcript variant 1, mRNA [NM_009549]
Prkg1	0,016592981	3,4544578	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430088G19 product:protein kinase, cGMP-dependent, type I, full insert sequence. [AK040353]
Dctd	0,036700148	3,4555264	up	dCMP deaminase (Dctd), transcript variant 1, mRNA [NM_178788]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

A630026N12Rik	0,036579438	3,4577048	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630026N12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041650]
Metrnl	0,047090746	3,460353	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130302A09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053718]
Mesp1	0,03740048	3,4604173	down	mesoderm posterior 1 (Mesp1), mRNA [NM_008588]
2410131K14Rik	0,020928392	3,4618876	up	RIKEN cDNA 2410131K14 gene (2410131K14Rik), mRNA [NM_001081236]
Tfpi	0,04971299	3,4626446	up	tissue factor pathway inhibitor (Tfpi), transcript variant 1, mRNA [NM_011576]
Grid1	0,04079545	3,4642646	up	"glutamate receptor, ionotropic, delta 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95812] [ENSMUST00000043349]"
Kif20a	0,037304297	3,4656527	up	kinesin family member 20A (Kif20a), transcript variant 3, mRNA [NM_009004]
Tchh	0,007881708	3,466247	down	trichohyalin (Tchh), mRNA [NM_001163098]
Ccnb1	0,029446343	3,4663353	up	cyclin B1 (Ccnb1), mRNA [NM_172301]
Cenpn	0,022797303	3,473351	up	centromere protein N (Cenpn), mRNA [NM_028131]
Ankrd6	0,016113082	3,476951	up	ankyrin repeat domain 6 (Ankrd6), transcript variant 1, mRNA [NM_001012450]
AI854703	0,02236201	3,477428	down	expressed sequence AI854703 (AI854703), non-coding RNA [NR_027236]
Pcdh17	0,024089597	3,4777784	up	protocadherin 17 (Pcdh17), mRNA [NM_001013753]
Lama1	9,72E-04	3,4818397	up	laminin, alpha 1 (Lama1), mRNA [NM_008480]
Sh3yl1	0,042933136	3,4826815	down	Sh3 domain YSC-like 1 (Sh3yl1), mRNA [NM_013709]
Adamts1	0,03739498	3,4862995	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130085A13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK081888]
	0,04242937	3,4912536	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130085P16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038195]
Tmem132c	0,013805165	3,4930363	down	transmembrane protein 132C (Tmem132c), mRNA [NM_175432]
Obsl1	0,041661274	3,4960089	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130037H06 product:hypothetical Immunoglobulin and major histocompatibility complex domain containing protein, full insert sequence. [AK048144]
6330437I11Rik	0,049270913	3,5009363	up	adult male medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6330437I11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018205]
Ptpcr	0,03859069	3,503138	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430007G18 product:protein tyrosine phosphatase, receptor type, C, full insert sequence. [AK088215]
Galnt12	0,038386047	3,507222	down	"UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-like 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926004] [ENSMUST00000022460]"
Trerf1	0,025936706	3,5074363	up	transcriptional regulating factor 1 (Trerf1), transcript variant 2, mRNA [NM_172622]
	0,023889994	3,5088527	up	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430034L03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK088988]
Mns1	0,022763899	3,5099251	up	meiosis-specific nuclear structural protein 1 (Mns1), mRNA [NM_008613]
Shank2	0,04445449	3,5170424	up	SH3/ankyrin domain gene 2 (Shank2), transcript variant 2, mRNA [NM_001113373]
Pxmp4	0,039667323	3,5182958	down	peroxisomal membrane protein 4 (Pxmp4), mRNA [NM_021534]
Sct	0,013494314	3,519066	down	secretin (Sct), mRNA [NM_011328]
Fam189b	0,030977976	3,51982	up	family with sequence similarity 189, member B (Fam189b), mRNA [NM_001014995]
Chaf1a	0,022209007	3,5200279	up	chromatin assembly factor 1, subunit A (p150) (Chaf1a), mRNA [NM_013733]
Ecm2	0,021242077	3,520999	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230312F04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK163501]
Cdc25c	0,017921578	3,5225365	up	cell division cycle 25 homolog C (S. pombe) (Cdc25c), mRNA [NM_009860]
Mxd3	0,013761072	3,522562	up	Max dimerization protein 3 (Mxd3), mRNA [NM_016662]
Fbp1	0,001336315	3,5250843	down	fructose bisphosphatase 1 (Fbp1), mRNA [NM_019395]
Pdgfc	0,029205963	3,5286727	up	platelet-derived growth factor, C polypeptide (Pdgfc), mRNA [NM_019971]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Mettl7a1	0,025446942	3,529847	down	methyltransferase like 7A1 (Mettl7a1), mRNA [NM_027334]
Stxbp1	0,043804172	3,5304203	up	syntaxin binding protein 1 (Stxbp1), transcript variant 2, mRNA [NM_009295]
Dnm3	0,033379804	3,5337863	down	dynamitin 3 (Dnm3), transcript variant 1, mRNA [NM_001038619]
	0,040848102	3,5341516	down	adult male small intestine cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2010016118 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK008281]
Gm15645	0,025279596	3,538781	up	predicted gene 15645 (Gm15645), non-coding RNA [NR_033578]
Sorbs2	0,031166408	3,5391078	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330022K07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084625]
9930024M15Rik	0,042882126	3,539642	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930024M15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036921]
Insig2	0,020245356	3,5398092	down	insulin induced gene 2 (Insig2), transcript variant 2, mRNA [NM_178082]
Hnmt	0,018954491	3,5407968	down	histamine N-methyltransferase (Hnmt), mRNA [NM_080462]
Prkca	0,017365757	3,5435266	up	protein kinase C, alpha (Prkca), mRNA [NM_011101]
Znhit6	0,011458477	3,544836	up	ES cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2410019A14 product:weakly similar to SEROLOGICALLY DEFINED BREAST CANCER ANTIGEN NY-BR-75 (FRAGMENT) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK010555]
Zfp59	0,040120758	3,5453498	down	Mouse zinc-finger protein (Mfg-2) mRNA, complete cds. [L16904]
Dscc1	0,035272148	3,5497658	up	defective in sister chromatid cohesion 1 homolog (S. cerevisiae) (Dscc1), mRNA [NM_183089]
Znhit6	0,015639814	3,5511386	up	zinc finger, HIT type 6 (Znhit6), mRNA [NM_001081094]
Itgb3	0,03591903	3,5511756	up	integrin beta 3 (Itgb3), mRNA [NM_016780]
Prtg	0,037676953	3,5542262	up	protogenin homolog (Gallus gallus) (Prtg), mRNA [NM_175485]
Sgol2	0,018140959	3,5543625	up	shugoshin-like 2 (S. pombe) (Sgol2), transcript variant 1, mRNA [NM_199007]
Slc28a3	0,0371264	3,557165	down	solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 3 (Slc28a3), mRNA [NM_022317]
	0,012811894	3,558587	up	Q99KT8_MOUSE (Q99KT8) A1481316 protein (Fragment), complete [TC1602638]
Ankrd56	0,046378963	3,5586457	down	ankyrin repeat domain 56 (Ankrd56), mRNA [NM_175270]
Plk1	0,0181082	3,5603242	up	polo-like kinase 1 (Drosophila) (Plk1), mRNA [NM_011121]
Lrrc28	0,023401486	3,5607162	down	leucine rich repeat containing 28 (Lrrc28), transcript variant 1, mRNA [NM_175124]
Prr11	0,026254496	3,561658	up	proline rich 11 (Prr11), mRNA [NM_175563]
Cdc45	0,029797995	3,564461	up	cell division cycle 45 homolog (S. cerevisiae) (Cdc45), transcript variant 1, mRNA [NM_009862]
	0,01183659	3,5674696	down	"RIKEN cDNA 1700055N04 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920708] [ENSMUST00000025794]"
Mis18bp1	0,022679044	3,572369	up	"MIS18 binding protein 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2145099] [ENSMUST00000166089]"
	0,048619848	3,5723898	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830062H15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043980]
Cpxm2	0,04258944	3,5728238	down	carboxypeptidase X 2 (M14 family) (Cpxm2), mRNA [NM_018867]
Mamdc2	0,045982532	3,5734837	down	MAM domain containing 2 (Mamdc2), mRNA [NM_174857]
Adig	0,019244798	3,5781598	down	adipogenin (Adig), mRNA [NM_145635]
Dpy19l3	0,034684315	3,5785656	up	"dpy-19-like 3 (C. elegans) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443952] [ENSMUST00000127782]"
Gm9956	0,02615159	3,5798628	up	"predicted gene 9956 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641872] [ENSMUST00000067972]"
Cyp3a16	0,034960654	3,5811722	down	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 16 (Cyp3a16), mRNA [NM_007820]
Efcab1	0,039351743	3,5825114	down	"EF hand calcium binding domain 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1914043] [ENSMUST00000090277]"
	0,010103034	3,5847006	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530059G05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080090]
Chn1	0,03481083	3,5963438	up	chimerin (chimaerin) 1 (Chn1), transcript variant 1, mRNA [NM_175752]
Gpr160	0,03527917	3,6039295	down	G protein-coupled receptor 160 (Gpr160), transcript variant

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				1, mRNA [NM_001134385]
Amdhd1	0,026071137	3,6042073	down	amidohydrolase domain containing 1 (Amdhd1), mRNA [NM_027908]
	0,04449461	3,6045923	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330160L15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK034161]
Rbm11	0,005733379	3,6072562	up	RNA binding motif protein 11 (Rbm11), mRNA [NM_198302]
	0,04474252	3,6085017	down	9 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D030021N16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083466]
Aurka	0,01062571	3,6114802	up	aurora kinase A (Aurka), mRNA [NM_011497]
Agbl2	0,033762094	3,6137388	up	ATP/GTP binding protein-like 2 (Agbl2), mRNA [NM_178755]
Fry	0,046295658	3,6141999	down	furry homolog (Drosophila) (Fry), mRNA [NM_172887]
Etl4	0,04823281	3,6147346	down	"enhancer trap locus 4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95454] [ENSMUST00000146613]"
	0,035938594	3,6156714	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430040B20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK039988]
Abca12	0,03855671	3,616256	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12 (Abca12), mRNA [NM_175210]
Slc5a1	0,0479607	3,6163816	down	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 1 (Slc5a1), mRNA [NM_019810]
S100b	0,034252424	3,6175008	down	S100 protein, beta polypeptide, neural (S100b), mRNA [NM_009115]
Zfp493	0,02316006	3,6231918	down	zinc finger protein 493 (Zfp493), mRNA [NM_028402]
Gabrp	0,03784796	3,6261463	down	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, pi (Gabrp), mRNA [NM_146017]
Gm9909	0,018997112	3,6266022	down	predicted gene, ENSMUSG00000053531, mRNA (cDNA clone MGC:32466 IMAGE:5044645), complete cds. [BC025186]
Pdlim7	0,028361524	3,6290872	up	PDZ and LIM domain 7 (Pdlim7), transcript variant a, mRNA [NM_001114088]
Nbea	0,039688304	3,6300938	up	neurobeachin (Nbea), mRNA [NM_030595]
	0,01611159	3,6301024	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030018G15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047731]
Il7r	0,020320931	3,6309128	down	interleukin 7 receptor (Il7r), mRNA [NM_008372]
	0,026292834	3,6313934	down	M.musculus mRNA for C2-Fcgamma fusion protein. [X96776]
4930581F22Rik	0,037900798	3,6321821	up	RIKEN cDNA 4930581F22 gene (4930581F22Rik), non-coding RNA [NR_029475]
	0,036047306	3,6332831	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230053P15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082480]
Pik3r3	0,019222995	3,6346273	down	16 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9630036G20 product:phosphatidylinositol 3 kinase, regulatory subunit, polypeptide 3 (p55), full insert sequence. [AK036105]
Patl2	0,018890185	3,63673	down	protein associated with topoisomerase II homolog 2 (yeast) (Patl2), mRNA [NM_026251]
2810055G20Rik	0,0475891	3,637314	down	RIKEN cDNA 2810055G20 gene (2810055G20Rik), non-coding RNA [NR_015543]
Cyr61	0,036758125	3,6374373	up	cysteine rich protein 61 (Cyr61), mRNA [NM_010516]
	0,032170996	3,6432507	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130096B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038328]
Lrba	0,045934476	3,6451662	down	LPS-responsive beige-like anchor (Lrba), transcript variant 1, mRNA [NM_030695]
1700012L04Rik	0,030060612	3,648383	down	RIKEN cDNA 1700012L04 gene (1700012L04Rik), mRNA [NM_029588]
Abca12	0,03927695	3,6494677	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12 (Abca12), mRNA [NM_175210]
	0,02198661	3,6516018	down	GB
Spats2	0,04991676	3,6516094	up	spermatogenesis associated, serine-rich 2 (Spats2), mRNA [NM_139140]
Gm1965	0,028423937	3,6552942	down	predicted gene 1965 (Gm1965), mRNA [NM_001033491]
Rb1cc1	0,04977033	3,6560051	down	RB1-inducible coiled-coil 1 (Rb1cc1), mRNA [NM_009826]
Akap6	0,039294448	3,6561162	down	A kinase (PRKA) anchor protein 6 (Akap6), mRNA [NM_198111]
Trpc7	0,03257785	3,6562402	up	transient receptor potential cation channel, subfamily C,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				member 7 (Trpc7), mRNA [NM_012035]
Nek2	0,007325687	3,6562946	up	NIMA (never in mitosis gene a)-related expressed kinase 2 (Nek2), mRNA [NM_010892]
Dock5	0,024901249	3,657525	up	dedicator of cytokinesis 5 (Dock5), mRNA [NM_177780]
	0,0410045	3,6627815	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 5730416O20 gene (5730416O20Rik), mRNA [XM_001474884]
Fxyd2	0,033850163	3,6629608	down	FXYD domain-containing ion transport regulator 2 (Fxyd2), transcript variant b, mRNA [NM_052823]
1700063K16Rik	0,021963935	3,66344	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700063K16 product:similar to VACUOLAR ATP SYNTHASE SUBUNIT F (EC 3.6.3.14) (V-ATPASE F SUBUNIT) (VACUOLAR PROTON PUMP F SUBUNIT) (V-ATPASE 14 KDA SUBUNIT) [Rattus norvegicus], full insert sequence. [AK006873]
Nfib	0,042335022	3,66555	down	nuclear factor I/B (Nfib), transcript variant 1, mRNA [NM_001113209]
Ace2	0,018178217	3,6790159	down	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2 (Ace2), transcript variant 2, mRNA [NM_027286]
Cdc7	0,038368013	3,6808267	up	cell division cycle 7 (S. cerevisiae) (Cdc7), mRNA [NM_009863]
Helq	0,031848762	3,6810544	up	helicase, POLQ-like (Helq), mRNA [NM_001081107]
Dbn1	0,042776965	3,6821265	up	drebrin 1 (Dbn1), transcript variant 3, mRNA [NM_019813]
	0,025400395	3,6877973	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130078M08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084037]
BC034090	0,017174825	3,687861	up	"cDNA sequence BC034090 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2672904] [ENSMUST00000035914]"
Rasal2	0,036996912	3,6882844	down	RAS protein activator like 2 (Rasal2), mRNA [NM_177644]
Cpeb1	0,04487028	3,6910596	down	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1 (Cpeb1), mRNA [NM_007755]
Tmeff2	0,002199802	3,6920831	down	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2 (Tmeff2), mRNA [NM_019790]
	0,016352016	3,6930337	down	"T-cell receptor beta, variable 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98583] [ENSMUST00000103266]"
Scamp1	0,04708143	3,6958885	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230077B12 product:secretory carrier membrane protein 1, full insert sequence. [AK082648]
	0,016355714	3,695919	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130037J22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048147]
Pdlim7	0,028597632	3,6979797	up	PDZ and LIM domain 7 (Pdlim7), transcript variant a, mRNA [NM_001114088]
Col6a3	0,019578367	3,6988895	up	"collagen, type VI, alpha 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88461] [ENSMUST00000066153]"
Id4	0,025892321	3,7010312	down	inhibitor of DNA binding 4 (Id4), mRNA [NM_031166]
Suv39h1	0,025594007	3,7020588	up	suppressor of variegation 3-9 homolog 1 (Drosophila) (Suv39h1), mRNA [NM_011514]
Samd14	0,042334493	3,7044542	up	sterile alpha motif domain containing 14 (Samd14), transcript variant 1, mRNA [NM_146025]
Nkain1	0,039024405	3,706846	up	Na+/K+ transporting ATPase interacting 1 (Nkain1), mRNA [NM_025998]
1700106N22Rik	0,046906695	3,7124572	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700106N22 product:similar to CDNA: FLJ23451 FIS, CLONE HSI06456 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK007130]
Uggt2	0,032988004	3,713318	up	10 day old male pancreas cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1810064L21 product:hypothetical Endoplasmic reticulum targeting sequence containing protein, full insert sequence. [AK007954]
Mpp7	0,009381713	3,7174265	down	membrane protein, palmitoylated 7 (MAGUK p55 subfamily member 7) (Mpp7), transcript variant 1, mRNA [NM_001081287]
Ceacam19	0,035098065	3,721098	down	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 19 (Ceacam19), mRNA [NM_177036]
Ubap2l	0,009495764	3,7212932	up	ubiquitin associated protein 2-like (Ubap2l), transcript variant 1, mRNA [NM_028475]
Uggt2	0,016569216	3,7275245	up	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 2 (Uggt2), mRNA [NM_001081252]
Dpep1	0,029782549	3,728935	down	dipeptidase 1 (renal) (Dpep1), mRNA [NM_007876]
Cecr2	0,029972097	3,7308948	down	cat eye syndrome chromosome region, candidate 2 homolog (human) (Cecr2), mRNA [NM_001128151]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

	0,007768377	3,7320032	up	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730092M24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080565]
Rora	0,021523636	3,7334912	down	RAR-related orphan receptor alpha (Rora), mRNA [NM_013646]
Papolg	0,038736414	3,734604	down	"poly(A) polymerase gamma [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442119] [ENSMUST00000102863]"
Gm14047	0,032794498	3,7355464	down	predicted gene 14047 (Gm14047), non-coding RNA [NR_015474]
	0,030926628	3,7366698	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930042J16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086626]
	0,019943984	3,7387934	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330176L01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034317]
Hmmr	0,006558656	3,7411077	up	hyaluronan mediated motility receptor (RHAMM) (Hmmr), mRNA [NM_013552]
Pole	0,049850445	3,7413168	up	polymerase (DNA directed), epsilon (Pole), mRNA [NM_011132]
Uts2	0,049008224	3,7424204	down	urotensin 2 (Uts2), mRNA [NM_011910]
Ucp2	0,028107632	3,7437856	down	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier) (Ucp2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_011671]
Eif2c1	0,044465233	3,7456782	down	eukaryotic translation initiation factor 2C, 1 (Eif2c1), mRNA [NM_153403]
2610109H07Rik	0,025566574	3,750184	up	RIKEN cDNA 2610109H07 gene (2610109H07Rik), mRNA [NM_027426]
Acaca	0,043135032	3,7507265	down	acetyl-Coenzyme A carboxylase alpha (Acaca), mRNA [NM_133360]
Aph1c	0,010661094	3,7545857	down	anterior pharynx defective 1c homolog (C. elegans) (Aph1c), mRNA [NM_026674]
Eml5	0,02107706	3,7560043	up	echinoderm microtubule associated protein like 5 (Eml5), mRNA [NM_001081191]
Tmod2	0,012360928	3,7591832	down	tropomodulin 2 (Tmod2), transcript variant 1, mRNA [NM_001038710]
Praf2	0,04754142	3,7596908	up	PRA1 domain family 2 (Praf2), mRNA [NM_138602]
ErbB3	0,048621323	3,7596908	down	"v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:95411] [ENSMUST00000082059]"
Il23r	0,017656306	3,761902	down	interleukin 23 receptor (Il23r), mRNA [NM_144548]
Ccdc102a	0,040117245	3,7634828	up	coiled-coil domain containing 102A (Ccdc102a), mRNA [NM_001033533]
Nr4a2	0,027341027	3,767336	up	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2 (Nr4a2), transcript variant 1, mRNA [NM_013613]
Klf14	0,039074607	3,7681646	down	Kruppel-like factor 14 (Klf14), mRNA [NM_001135093]
Ncs1	0,012148972	3,7697418	up	"neuronal calcium sensor 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:109166] [ENSMUST00000000199]"
	0,03447149	3,770991	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130107G13 product:histocompatibility 2, T region locus 18, full insert sequence. [AK087429]
	0,017028201	3,7716546	up	zinc finger protein 697, mRNA (cDNA clone IMAGE:3491119), partial cds. [BC002224]
	0,047900707	3,7753923	down	Mouse mammary tumor virus clone 66A env precursor (env) and vSAG protein (vSAG) mRNA, complete cds. [AF043688]
Ttl1	0,039711297	3,7755442	up	tubulin tyrosine ligase-like 1 (Ttl1), mRNA [NM_178869]
Gm9930	0,029145377	3,777831	down	"predicted gene 9930 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642400] [ENSMUST00000066742]"
	0,033277903	3,7829561	down	BX515989 Knowles [BX515989]
Ifi44	0,03674711	3,7838318	up	interferon-induced protein 44 (Ifi44), mRNA [NM_133871]
Ms4a4d	0,004099737	3,7869663	down	membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4D (Ms4a4d), mRNA [NM_025658]
Top2a	0,017899156	3,7896142	up	topoisomerase (DNA) II alpha (Top2a), mRNA [NM_011623]
	0,01158484	3,7896543	down	"immunoglobulin kappa variable 3-9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330856] [ENSMUST00000103398]"
Fam3c	0,031762417	3,7902248	up	family with sequence similarity 3, member C (Fam3c), mRNA [NM_138587]
Ccne1	0,027185135	3,7909775	up	cyclin E1 (Ccne1), mRNA [NM_007633]
E330009J07Rik	0,025740996	3,7932978	down	cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:M5C1033F04 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK147402]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Ear11	0,02531258	3,795917	down	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 11 (Ear11), mRNA [NM_053113]
Lrrk2	0,037461825	3,7964046	up	leucine-rich repeat kinase 2 (Lrrk2), mRNA [NM_025730]
Wdr25	0,032562505	3,8002455	down	WD repeat domain 25 (Wdr25), mRNA [NM_177602]
Pdgfc	0,02511055	3,801792	up	platelet-derived growth factor, C polypeptide (Pdgfc), mRNA [NM_019971]
B3gnt5	0,013992103	3,8019066	up	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 5 (B3gnt5), transcript variant 2, mRNA [NM_054052]
Lrrn4cl	0,023275113	3,8023882	down	LRRN4 C-terminal like (Lrrn4cl), mRNA [NM_001013019]
Sorbs1	0,017807283	3,802692	down	sorbin and SH3 domain containing 1 (Sorbs1), transcript variant 2, mRNA [NM_178362]
Fam134b	0,02662979	3,8156836	down	family with sequence similarity 134, member B (Fam134b), transcript variant 1, mRNA [NM_001034851]
Edar	0,008765275	3,8241441	down	ectodermal dysplasia receptor (dl) mRNA, complete cds. [AF160502]
1700013H16Rik	0,034303855	3,8290281	down	RIKEN cDNA 1700013H16 gene (1700013H16Rik), mRNA [NM_001200013]
Ggt7	0,04775774	3,8351896	up	gamma-glutamyltransferase 7 (Ggt7), mRNA [NM_144786]
Rabgap1	0,03259967	3,8368375	down	RAB GTPase activating protein 1 (Rabgap1), transcript variant 2, mRNA [NM_001033960]
5430425J12Rik	0,028976541	3,8373113	down	RIKEN cDNA 5430425J12 gene (5430425J12Rik), mRNA [NM_027780]
Skp2	0,022986144	3,840648	up	S-phase kinase-associated protein 2 (p45) (Skp2), transcript variant 2, mRNA [NM_145468]
6030419C18Rik	0,030225763	3,8407094	up	RIKEN cDNA 6030419C18 gene (6030419C18Rik), mRNA [NM_176921]
Bard1	0,03875556	3,85108	up	BRCA1 associated RING domain 1 (Bard1), mRNA [NM_007525]
Megf9	0,034691848	3,851118	down	multiple EGF-like-domains 9 (Megf9), mRNA [NM_172694]
Nrg1	0,037364922	3,8512142	up	neuregulin 1 (Nrg1), mRNA [NM_178591]
Ccnb1	0,010462578	3,8573859	up	cyclin B1 (Ccnb1), mRNA [NM_172301]
Cdk1	0,03281726	3,857487	up	cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1), mRNA [NM_007659]
Cdo1	0,025790919	3,8625555	down	cysteine dioxygenase 1, cytosolic (Cdo1), mRNA [NM_033037]
	0,021729922	3,8628566	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530078F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080185]
Aff2	0,010503097	3,8647583	up	AF4/FMR2 family, member 2 (Aff2), mRNA [NM_008032]
Golga7b	0,03654334	3,8648021	down	golgi autoantigen, golgin subfamily a, 7B (Golga7b), transcript variant 2, mRNA [NM_027694]
Ulk4	0,018151898	3,8691885	up	unc-51-like kinase 4 (C. elegans) (Ulk4), mRNA [NM_177589]
Stap1	0,038502246	3,8696866	down	"signal transducing adaptor family member 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926193] [ENSMUST00000132546]"
Fbxo32	0,024232633	3,8709726	down	F-box protein 32 (Fbxo32), mRNA [NM_026346]
Dopey1	0,048589487	3,873499	down	dopey family member 1 (Dopey1), mRNA [NM_177208]
Cyp2b10	0,012630328	3,8745666	down	"cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 10 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88598] [ENSMUST00000005477]"
Ect2	0,03414411	3,8763447	up	ect2 oncogene (Ect2), transcript variant 1, mRNA [NM_007900]
Malt1	0,04902224	3,8784726	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130046C19 product:similar to mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1, full insert sequence. [AK045200]
Ripk3	0,024829233	3,880176	up	receptor-interacting serine-threonine kinase 3 (Ripk3), transcript variant 1, mRNA [NM_019955]
Lhfp11	0,049274914	3,8806212	down	lipoma HMGIC fusion partner-like 1 (Lhfp11), mRNA [NM_178358]
Padi3	0,018620215	3,8835692	down	peptidyl arginine deiminase, type III (Padi3), mRNA [NM_011060]
	0,009085486	3,8842523	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830002G03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK089570]
Tob1	0,034755323	3,8849776	down	transducer of ErbB-2.1 (Tob1), mRNA [NM_009427]
Rnf112	0,0472491	3,8855634	down	ring finger protein 112 (Rnf112), mRNA [NM_009548]
Rgs9bp	0,014253793	3,8875308	down	regulator of G-protein signalling 9 binding protein (Rgs9bp), mRNA [NM_145840]
Edn1	0,012311691	3,8881807	down	endothelin 1 (Edn1), mRNA [NM_010104]
Acvr1c	0,018349227	3,8982441	down	activin A receptor, type IC (Acvr1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001033369]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Baat	0,038124785	3,90106	up	bile acid-Coenzyme A: amino acid N-acyltransferase (Baat), mRNA [NM_007519]
LOC100503337	0,046446454	3,9013817	down	PREDICTED: hypothetical LOC100503337 (LOC100503337), partial miscRNA [XR_106016]
Slc27a6	0,031934515	3,9017394	down	solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 6 (Slc27a6), mRNA [NM_001081072]
Gabrg3	0,038216505	3,9028525	up	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230362M20 product:gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit gamma 3, full insert sequence. [AK046263]
	0,044684846	3,9057798	up	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530004N09 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK035243]
Lpin1	0,018724581	3,9096932	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Mcm10	0,0297558	3,9111865	up	minichromosome maintenance deficient 10 (S. cerevisiae) (Mcm10), mRNA [NM_027290]
Trp53inp1	0,022525825	3,9115813	down	transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1 (Trp53inp1), transcript variant 1, mRNA [NM_021897]
4930415F15Rik	0,013543948	3,9125032	up	RIKEN cDNA 4930415F15 gene (4930415F15Rik), mRNA [NM_028669]
Has2	0,031712744	3,9139352	up	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130019P18 product:hyaluronan synthase 2, full insert sequence. [AK045020]
Arl4a	0,028041124	3,91493	down	ADP-ribosylation factor-like 4A (Arl4a), transcript variant 2, mRNA [NM_001039515]
	0,04036734	3,920224	up	adult male stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2210008N01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK008679]
Nrg1	0,042822972	3,9228399	up	neuregulin 1 (Nrg1), mRNA [NM_178591]
Diap3	0,010455864	3,9247057	up	diaphanous homolog 3 (Drosophila) (Diap3), mRNA [NM_019670]
2700099C18Rik	0,019187834	3,9294002	up	RIKEN cDNA 2700099C18 gene (2700099C18Rik), non-coding RNA [NR_024720]
Rora	0,02185565	3,9315693	down	RAR-related orphan receptor alpha (Rora), mRNA [NM_013646]
Hook1	0,020993363	3,9435744	down	"hook homolog 1 (Drosophila) [Source:MGI Symbol:Acc:MGI:1925213] [ENSMUST00000156910]"
Ear7	0,041834485	3,9474432	down	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 7 (Ear7), mRNA [NM_017385]
	0,043990735	3,9494205	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130307M10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053770]
Hmr	0,03389344	3,952439	down	homerin (Hmr), mRNA [NM_133698]
	0,04208423	3,9550407	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230019O05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051928]
Sort1	0,04587723	3,9563203	down	sortilin 1 (Sort1), mRNA [NM_019972]
Adam22	0,04400181	3,9569528	up	a disintegrin and metalloproteinase domain 22 (Adam22), transcript variant 1, mRNA [NM_001007220]
Arhgef26	0,046517804	3,9578512	down	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 26 (Arhgef26), mRNA [NM_001081295]
Acss3	0,024539117	3,957901	down	acyl-CoA synthetase short-chain family member 3 (Acss3), transcript variant 2, mRNA [NM_198636]
5730510P18Rik	0,044544358	3,962123	up	8 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5730510P18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK017761]
Mboat2	0,04655689	3,9642277	down	membrane bound O-acyltransferase domain containing 2 (Mboat2), transcript variant 1, mRNA [NM_026037]
Gjb3	0,047315363	3,9670875	down	gap junction protein, beta 3 (Gjb3), transcript variant 2, mRNA [NM_008126]
Ccdc114	0,04778734	3,974179	up	coiled-coil domain containing 114 (Ccdc114), mRNA [NM_001033243]
Comp	0,024250915	3,9753509	down	cartilage oligomeric matrix protein (Comp), mRNA [NM_016685]
	0,0316102	3,9822388	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230045J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052095]
Asf1b	0,035620693	3,9882574	up	ASF1 anti-silencing function 1 homolog B (S. cerevisiae) (Asf1b), mRNA [NM_024184]
Glyat	0,022593563	3,9883893	up	glycine-N-acyltransferase (Glyat), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_145935]
Hs3st5	0,032733437	3,9915223	up	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 5

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				(Hs3st5), mRNA [NM_001081208]
C330027C09Rik	0,006753694	3,9917326	up	RIKEN cDNA C330027C09 gene (C330027C09Rik), mRNA [NM_172616]
S100a3	0,020865578	3,99605	down	S100 calcium binding protein A3 (S100a3), mRNA [NM_011310]
Itgb8	0,024940839	3,9983287	down	"integrin beta 8 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1338035] [ENSMUST00000026360]"
Gfpt1	0,042487822	4,005636	up	glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1 (Gfpt1), mRNA [NM_013528]
Cpm	0,019634241	4,011882	down	carboxypeptidase M (Cpm), mRNA [NM_027468]
Gp9	0,035277404	4,016182	up	glycoprotein 9 (platelet) (Gp9), mRNA [NM_018762]
Robo2	0,028417181	4,030578	down	"roundabout homolog 2 (Drosophila) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1890110] [ENSMUST00000140062]"
Diap3	0,01345392	4,035273	up	diaphanous homolog 3 (Drosophila) (Diap3), mRNA [NM_019670]
Tbx3	0,020443782	4,0373607	up	T-box 3 (Tbx3), transcript variant 1, mRNA [NM_011535]
Wnt7b	0,030275641	4,038634	up	wingless-related MMTV integration site 7B (Wnt7b), transcript variant 1, mRNA [NM_009528]
Esyt3	0,036333565	4,044051	down	extended synaptotagmin-like protein 3 (Esyt3), mRNA [NM_177775]
Kirrel3	0,017367277	4,046905	up	kin of IRRE like 3 (Drosophila) (Kirrel3), transcript variant D, mRNA [NM_001190913]
Ocln	0,037904903	4,0508823	down	occludin (Ocln), mRNA [NM_008756]
Sgol1	0,017877366	4,0515094	up	shugoshin-like 1 (S. pombe) (Sgol1), mRNA [NM_028232]
Hgf	0,028649496	4,0524545	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230052L06 product:hepatocyte growth factor, full insert sequence. [AK082461]
Arhgef40	0,044792242	4,062195	up	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 40 (Arhgef40), transcript variant 3, mRNA [NM_001145922]
	0,034061544	4,062318	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430004L15 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084873]
Lipm	0,044022076	4,067488	down	lipase, family member M (Lipm), mRNA [NM_023903]
Stx19	0,044923957	4,067862	down	syntaxin 19 (Stx19), mRNA [NM_026588]
Xlr	0,017982032	4,069424	down	X-linked lymphocyte-regulated complex (Xlr), mRNA [NM_011725]
Vps37d	0,017996458	4,0695934	up	vacuolar protein sorting 37D (yeast) (Vps37d), transcript variant 2, mRNA [NM_177574]
Dbf4	0,021053772	4,0775714	up	DBF4 homolog (S. cerevisiae) (Dbf4), transcript variant 1, mRNA [NM_013726]
Notum	0,042080704	4,0821867	up	notum pectinacetylesterase homolog (Drosophila) (Notum), mRNA [NM_175263]
Syn3	0,031748362	4,0829654	down	synapsin III (Syn3), transcript variant 1, mRNA [NM_013722]
Mastl	0,031582315	4,084099	up	microtubule associated serine/threonine kinase-like (Mastl), mRNA [NM_025979]
Mansc1	0,0370629	4,084472	down	MANSC domain containing 1 (Mansc1), mRNA [NM_026345]
Fgf22	0,02604841	4,0990424	down	adult male stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2210414E06 product:FIBROBLAST GROWTH FACTOR-22 PRECURSOR (FGF-22) homolog [Mus musculus], full insert sequence. [AK008922]
Peli2	0,022309639	4,1003556	down	pellino 2 (Peli2), mRNA [NM_033602]
Ifi44	0,018542228	4,1051497	up	"interferon-induced protein 44 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443016] [ENSMUST00000133888]"
Tchh	0,001959819	4,105676	down	trichohyalin (Tchh), mRNA [NM_001163098]
Angptl2	0,045709454	4,1092787	up	angiopoietin-like 2 (Angptl2), mRNA [NM_011923]
Usp2	0,041252367	4,110715	down	ubiquitin specific peptidase 2 (Usp2), transcript variant 3, mRNA [NM_198092]
Trip13	0,016670672	4,112563	up	thyroid hormone receptor interactor 13 (Trip13), mRNA [NM_027182]
Fam89a	0,030641967	4,1203294	down	family with sequence similarity 89, member A (Fam89a), mRNA [NM_001081120]
Gdf11	0,041622322	4,120944	up	growth differentiation factor 11 (Gdf11), mRNA [NM_010272]
	0,027060809	4,1238976	up	H4002A02-5 NIA Mouse 7.4K cDNA Clone Set cDNA clone H4002A02 5', mRNA sequence [BQ550202]
	0,04760223	4,125616	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930010N06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086179]
	0,045164857	4,1270385	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030402O13 product:unclassifiable,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				full insert sequence. [AK031292]
	0,012189359	4,1300263	down	12 days embryo male wolffian duct includes surrounding region cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6720422P08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032739]
P2ry4	0,038561482	4,1355453	down	pyrimidinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 4 (P2ry4), mRNA [NM_020621]
Sh3tc2	0,009508262	4,1408377	down	SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2 (Sh3tc2), mRNA [NM_172628]
Oas1e	0,020509649	4,143508	down	2'-5' oligoadenylate synthetase 1E (Oas1e), mRNA [NM_145210]
2210020M01Rik	0,03488649	4,1465797	down	RIKEN cDNA 2210020M01 gene (2210020M01Rik), mRNA [NM_183259]
Atp11a	0,022640768	4,1480327	up	"ATPase, class VI, type 11A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1354735] [ENSMUST00000131804]"
Robo2	0,03693119	4,1483707	down	roundabout homolog 2 (Drosophila) (Robo2), mRNA [NM_175549]
Muc15	0,03299583	4,1523194	down	mucin 15 (Muc15), mRNA [NM_172979]
1500002F19Rik	0,0070693	4,155149	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 1500002F19 gene (1500002F19Rik), mRNA [XM_003084739]
2010003K11Rik	0,04652931	4,160825	down	RIKEN cDNA 2010003K11 gene (2010003K11Rik), mRNA [NM_027237]
Rtn4r	0,037216295	4,1668844	down	reticulin 4 receptor (Rtn4r), mRNA [NM_022982]
	0,043957666	4,1685953	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430022H22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK088646]
Hectd2	0,036927562	4,1696987	up	HECT domain containing 2 (Hectd2), transcript variant 2, mRNA [NM_172637]
C130030K03Rik	0,022377288	4,1704364	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130030K03 product:inferred: PROTEASOME SUBUNIT ALPHA TYPE 6 (EC 3.4.99.46) (PROTEASOME IOTA CHAIN) (MACROPAIN IOTA CHAIN) (MULTI, full insert sequence. [AK048022]
Tmtc1	0,046288982	4,1750965	down	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 1 (Tmtc1), mRNA [NM_198967]
Tgfb1i1	0,042167876	4,181792	up	transforming growth factor beta 1 induced transcript 1 (Tgfb1i1), mRNA [NM_009365]
Kif11	0,040906955	4,181804	up	kinesin family member 11 (Kif11), mRNA [NM_010615]
Rnf128	0,045523986	4,1905155	down	ring finger protein 128 (Rnf128), mRNA [NM_023270]
Anln	0,007405742	4,1935663	up	anillin, actin binding protein (Anln), mRNA [NM_028390]
Parm1	0,028286826	4,1951156	down	prostate androgen-regulated mucin-like protein 1 (Parm1), mRNA [NM_145562]
Dlx3	0,026485858	4,19887	down	distal-less homeobox 3 (Dlx3), mRNA [NM_010055]
9230112D13Rik	0,021903288	4,1996946	down	"RIKEN cDNA 9230112D13 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1925493] [ENSMUST00000022325]"
Unc80	0,03674029	4,2011604	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230061B10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK021165]
St8sia6	0,03204739	4,206729	down	"ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2386797] [ENSMUST00000003509]"
Ccnb1	0,012631033	4,207725	up	cyclin B1 (Ccnb1), mRNA [NM_172301]
	0,03335115	4,208131	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830116E10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036484]
Fam83b	0,04357313	4,209519	down	family with sequence similarity 83, member B (Fam83b), mRNA [NM_001045518]
Satb2	0,039012175	4,2143083	up	special AT-rich sequence binding protein 2 (Satb2), mRNA [NM_139146]
Crebl2	0,04242496	4,2157116	down	cAMP responsive element binding protein-like 2 (Crebl2), mRNA [NM_177687]
Amy1	0,041044902	4,216469	down	amylase 1, salivary (Amy1), transcript variant 1, mRNA [NM_007446]
Trhde	0,041925967	4,2166476	down	TRH-degrading enzyme (Trhde), mRNA [NM_146241]
	0,023266992	4,217973	down	"regulating synaptic membrane exocytosis 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2152971] [ENSMUST00000164877]"
Lipe	0,047148664	4,225176	down	lipase, hormone sensitive (Lipe), transcript variant 1, mRNA [NM_010719]
Nuf2	0,011657371	4,2267165	up	NUF2, NDC80 kinetochore complex component, homolog (S. cerevisiae) (Nuf2), mRNA [NM_023284]
	0,021831306	4,2269983	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530077H03 product:unclassifiable,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				full insert sequence. [AK035617]
sep03	0,037519284	4,2322564	down	sepin 3 (Sept3), mRNA [NM_011889]
1300017J02Rik	0,03726013	4,2322664	up	RIKEN cDNA 1300017J02 gene (1300017J02Rik), mRNA [NM_027918]
App	0,002341277	4,23678	down	Mouse amyloid beta protein precursor, complete cds. [M18373]
	0,017147722	4,2379003	up	"RIKEN cDNA 1500002O10 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916236] [ENSMUST00000151851]"
Pcdh12	0,047233224	4,2425766	up	protocadherin 12 (Pcdh12), mRNA [NM_017378]
Tusc5	0,034666266	4,253307	down	tumor suppressor candidate 5 (Tusc5), mRNA [NM_177709]
Col4a3	0,037871122	4,256506	down	collagen, type IV, alpha 3 (Col4a3), mRNA [NM_007734]
A030005K14Rik	0,005089248	4,2573895	down	6 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A030005K14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020694]
Sema3e	0,0499441	4,2616596	down	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3E (Sema3e), mRNA [NM_011348]
	0,029142808	4,267093	down	cDNA clone MGC:68301 IMAGE:3662102, complete cds. [BC055911]
Epyc	0,022370595	4,2672453	down	epiphycan (Epyc), mRNA [NM_007884]
Pcolce2	0,02156919	4,2686815	down	procollagen C-endopeptidase enhancer 2 (Pcolce2), mRNA [NM_029620]
Lipe	0,037536867	4,271032	down	lipase, hormone sensitive (Lipe), transcript variant 1, mRNA [NM_010719]
Bag2	0,022400124	4,2716703	up	BCL2-associated athanogene 2 (Bag2), mRNA [NM_145392]
B4galt2	0,03342306	4,274025	up	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 2 (B4galt2), mRNA [NM_017377]
Tprg	0,01080733	4,2778955	down	transformation related protein 63 regulated (Tprg), mRNA [NM_175165]
Hunk	0,047794208	4,27948	up	hormonally upregulated Neu-associated kinase (Hunk), mRNA [NM_015755]
Sectm1a	0,042570997	4,2845807	down	secreted and transmembrane 1A (Sectm1a), mRNA [NM_145373]
Cpeb4	0,03884431	4,2932715	down	mRNA for mKIAA1673 protein. [AK173229]
Erc2	0,029659994	4,2940154	up	ELKS/RAB6-interacting/CAST family member 2 (Erc2), mRNA [NM_177814]
Rab23	0,029699951	4,296034	up	RAB23, member RAS oncogene family (Rab23), transcript variant 1, mRNA [NM_008999]
2610203C20Rik	0,031198826	4,3040824	up	RIKEN cDNA 2610203C20 gene (2610203C20Rik), non-coding RNA [NR_015483]
Cyp2b9	0,016694717	4,3078737	down	cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 9 (Cyp2b9), mRNA [NM_010000]
Agxt2l1	0,036286972	4,308448	down	alanine-glyoxylate aminotransferase 2-like 1 (Agxt2l1), transcript variant 1, mRNA [NM_027907]
Calca	0,049930178	4,30853	down	calcitonin/calcitonin-related polypeptide, alpha (Calca), transcript variant 1, mRNA [NM_007587]
Myl10	3,77E-05	4,3095446	down	myosin, light chain 10, regulatory (Myl10), transcript variant 1, mRNA [NM_021611]
Epb4.1l5	0,0350909	4,309758	down	erythrocyte protein band 4.1-like 5 (Epb4.1l5), transcript variant 2, mRNA [NM_001113416]
Gdpd3	0,046218246	4,309776	down	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 3 (Gdpd3), mRNA [NM_024228]
Cmah	0,040004313	4,310832	down	cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (Cmah), transcript variant 1, mRNA [NM_007717]
Adamts5	0,01578745	4,31119	down	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 5 (aggrecanase-2) (Adamts5), mRNA [NM_011782]
Ln timer	0,049797986	4,313974	down	ligand of numb-protein X 1 (Ln timer), transcript variant 2, mRNA [NM_010727]
Sptlc3	0,028630026	4,314236	down	serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 3 (Sptlc3), mRNA [NM_175467]
Mrgpra2b	0,027834516	4,3155694	up	MAS-related GPR, member A2B (Mrgpra2b), mRNA [NM_153101]
Gck	0,048827965	4,31909	down	glucokinase (Gck), mRNA [NM_010292]
Fmnl3	0,03634199	4,319268	up	formin-like 3 (Fmnl3), mRNA [NM_011711]
Trim10	0,043073934	4,3195295	up	tripartite motif-containing 10 (Trim10), mRNA [NM_011280]
Fkbp11	0,045025934	4,3201675	up	FK506 binding protein 11 (Fkbp11), mRNA [NM_024169]
Scin	0,03994744	4,321522	down	scinderin (Scin), transcript variant 2, mRNA [NM_009132]
Epb4.2	0,047005862	4,32238	up	erythrocyte protein band 4.2 (Epb4.2), mRNA [NM_013513]
Apof	0,04911524	4,3258815	down	apolipoprotein F (Apof), mRNA [NM_133997]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Mosc1	0,028003925	4,327881	down	MOCO sulphurase C-terminal domain containing 1 (Mosc1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_001081361]
Cxadr	0,04641779	4,333006	down	cox sackie virus and adenovirus receptor (Cxadr), transcript variant 2, mRNA [NM_009988]
	0,001167888	4,349191	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230007C09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084193]
Mum1l1	0,0227104	4,35124	up	melanoma associated antigen (mutated) 1-like 1 (Mum1l1), transcript variant 5, mRNA [NM_175541]
Ece1	0,03410114	4,354379	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930053B19 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047359]
Hr	0,048539303	4,36163	down	hairless (Hr), mRNA [NM_021877]
Chl1	0,049652148	4,3644724	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230074B07 product:close homolog of L1, full insert sequence. [AK082640]
Mpp7	0,022439295	4,3726535	down	membrane protein, palmitoylated 7 (MAGUK p55 subfamily member 7) (Mpp7), transcript variant 1, mRNA [NM_001081287]
Nrtn	0,03416172	4,38127	down	neurturin (Nrtn), mRNA [NM_008738]
Acsc2	0,049836244	4,3826833	down	acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (Acsc2), mRNA [NM_019811]
Tmeff2	0,007902687	4,3843126	down	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2 (Tmeff2), mRNA [NM_019790]
	0,020105409	4,3843136	down	Mouse simple repetitive DNA (sqr family) transcript (clone pm1c 4) with conserved GACA/GATA repeats. [X03944]
Clip2	0,015407146	4,387322	up	CAP-GLY domain containing linker protein 2 (Clip2), transcript variant 1, mRNA [NM_009990]
Fscn1	0,039371297	4,3926306	up	fascin homolog 1, actin bundling protein (Strongylocentrotus purpuratus) (Fscn1), mRNA [NM_007984]
Adam23	0,034751646	4,3986516	down	a disintegrin and metalloproteinase domain 23 (Adam23), transcript variant 2, mRNA [NM_011780]
Parva	0,032539226	4,4001646	up	parvin, alpha (Parva), mRNA [NM_020606]
Krtap8-1	0,01999421	4,4037585	down	keratin associated protein 8-1 (Krtap8-1), mRNA [NM_010675]
Il5ra	0,006167318	4,4209	down	interleukin 5 receptor, alpha (Il5ra), mRNA [NM_008370]
	0,037628148	4,4243116	down	"immunoglobulin lambda constant 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:99547] [ENSMUST00000103749]"
9330121J05Rik	0,034595914	4,424885	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330121J05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK033940]
Them5	0,038161263	4,4259677	down	thioesterase superfamily member 5 (Them5), mRNA [NM_025416]
Vnn1	0,008296339	4,4264936	down	vanin 1 (Vnn1), mRNA [NM_011704]
Ptpn3	0,03654679	4,4308295	down	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3 (Ptpn3), mRNA [NM_011207]
2010107G23Rik	0,04953824	4,430947	down	RIKEN cDNA 2010107G23 gene (2010107G23Rik), mRNA [NM_027251]
	0,047482535	4,434331	down	0 day neonate head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4833447112 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK076545]
Scd4	0,006356121	4,4365945	down	stearoyl-coenzyme A desaturase 4 (Scd4), mRNA [NM_183216]
Lgr5	0,049309477	4,4437847	down	leucine rich repeat containing G protein coupled receptor 5 (Lgr5), mRNA [NM_010195]
Spats2	0,03426338	4,444135	up	spermatogenesis associated, serine-rich 2 (Spats2), mRNA [NM_139140]
Creg2	0,017918859	4,447534	down	cellular repressor of E1A-stimulated genes 2 (Creg2), mRNA [NM_170597]
Abca5	0,04510784	4,4525375	down	"ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2386607] [ENSMUST00000148984]"
Fam107a	0,034623742	4,456809	down	family with sequence similarity 107, member A (Fam107a), mRNA [NM_183187]
Mtm1	0,022612603	4,4568915	down	"X-linked myotubular myopathy gene 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1099452] [ENSMUST00000156452]"
	0,024950318	4,462477	down	11 days embryo gonad cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:7030417P08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078597]
Gpr87	0,01846352	4,466227	down	G protein-coupled receptor 87 (Gpr87), mRNA [NM_032399]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Lpar3	0,04705111	4,4756618	down	lysophosphatidic acid receptor 3 (Lpar3), mRNA [NM_022983]
Tef	0,043929465	4,4778333	down	"thyrotroph embryonic factor [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98663] [ENSMUST00000164673]"
Kif2c	0,013284941	4,4786487	up	kinesin family member 2C (Kif2c), mRNA [NM_134471]
Smoc2	0,035714723	4,486126	down	SPARC related modular calcium binding 2 (Smoc2), mRNA [NM_022315]
Lca5	0,012921951	4,4898357	up	Leber congenital amaurosis 5 (human) (Lca5), transcript variant 1, mRNA [NM_029434]
Clec11a	0,009508807	4,4899426	down	C-type lectin domain family 11, member a (Clec11a), mRNA [NM_009131]
Ndc80	0,014495871	4,4905705	up	NDC80 homolog, kinetochore complex component (S. cerevisiae) (Ndc80), mRNA [NM_023294]
Mtap2	0,024086839	4,49128	down	microtubule-associated protein 2 (Mtap2), transcript variant 1, mRNA [NM_001039934]
Gli3	0,022885725	4,492243	up	GLI-Kruppel family member GLI3 (Gli3), mRNA [NM_008130]
Heph	0,032185834	4,4942527	down	hephaestin (Heph), transcript variant 1, mRNA [NM_010417]
Gm10941	0,037335683	4,495364	up	predicted gene 10941 (Gm10941), non-coding RNA [NR_026944]
Olf490	0,028058948	4,4970164	down	olfactory receptor 490 (Olf490), mRNA [NM_146498]
Gm10229	0,018168073	4,4997153	down	predicted gene 10229 (Gm10229), mRNA [NM_001199334]
Tmem121	0,037568454	4,5004783	up	transmembrane protein 121 (Tmem121), mRNA [NM_153776]
Gabra3	0,037603714	4,5022707	down	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, subunit alpha 3 (Gabra3), mRNA [NM_008067]
Hs3st4	0,045963995	4,502536	down	"heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1333792] [ENSMUST00000106437]"
Gm88	0,01265848	4,507785	up	predicted gene 88 (Gm88), mRNA [NM_001111142]
Kctd4	0,028922483	4,5120106	down	potassium channel tetramerisation domain containing 4 (Kctd4), mRNA [NM_026214]
Agmo	0,025400842	4,5139413	down	alkylglycerol monooxygenase (Agmo), mRNA [NM_178767]
Isg20	0,048549317	4,525687	up	interferon-stimulated protein (Isg20), transcript variant 1, mRNA [NM_020583]
Akap6	0,031566884	4,529873	down	A kinase (PRKA) anchor protein 6 (Akap6), mRNA [NM_198111]
2810428J06Rik	0,040159438	4,531715	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830468A13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK018041]
Mthfd2	0,032771733	4,5368237	up	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NAD+ dependent), methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase (Mthfd2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_008638]
Pclo	0,040257137	4,538965	down	piccolo (presynaptic cytomatrix protein) (Pclo), transcript variant 2, mRNA [NM_001110796]
Atp2c2	0,025537537	4,5391374	down	ATPase, Ca++ transporting, type 2C, member 2 (Atp2c2), mRNA [NM_026922]
Ear5	0,014636007	4,5476594	down	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 5 (Ear5), mRNA [NM_019398]
Zfp428	0,022369884	4,549416	up	zinc finger protein 428 (Zfp428), mRNA [NM_146183]
Racgap1	0,021291176	4,5528507	up	Rac GTPase-activating protein 1 (Racgap1), mRNA [NM_012025]
Ska1	0,013038088	4,55748	up	spindle and kinetochore associated complex subunit 1 (Ska1), transcript variant 1, mRNA [NM_025581]
Cecr2	0,041924674	4,562749	down	cat eye syndrome chromosome region, candidate 2 homolog (human) (Cecr2), mRNA [NM_001128151]
Cgn	0,049648244	4,566311	down	cingulin (Cgn), mRNA [NM_001037711]
Cyp2b10	0,014985323	4,575655	down	cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 10 (Cyp2b10), transcript variant 2, mRNA [NM_009999]
Nrg1	0,03866758	4,576215	up	neuregulin 1 (Nrg1), mRNA [NM_178591]
Ppapdc1a	0,036737718	4,580682	down	phosphatidic acid phosphatase type 2 domain containing 1A (Ppapdc1a), mRNA [NM_001080963]
Ptger3	0,021598723	4,5873756	down	prostaglandin E receptor 3 (subtype EP3) (Ptger3), mRNA [NM_011196]
Slc23a3	0,03095418	4,593484	down	solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 3 (Slc23a3), mRNA [NM_194333]
Gtf2a1l	0,025616534	4,601326	up	general transcription factor IIA, 1-like (Gtf2a1l), mRNA [NM_023630]
Pdzd2	0,04085953	4,6014137	down	PDZ domain containing 2 (Pdzd2), mRNA [NM_001081064]
	0,02804123	4,602844	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				enriched library, clone:B130001F02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080770]
Ccdc37	0,02254254	4,604772	up	"coiled-coil domain containing 37 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2141635] [ENSMUST00000134224]"
Fabp1	0,029120073	4,6124196	down	fatty acid binding protein 1, liver (Fabp1), mRNA [NM_017399]
Troap	0,023370944	4,6130257	up	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130301L11 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK021408]
Rora	0,026166255	4,616642	down	"RAR-related orphan receptor alpha [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:104661] [ENSMUST00000034766]"
	0,035386816	4,6171026	down	adult male colon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9030208A05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK078857]
Ppargc1a	0,021029502	4,618212	down	peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha (Ppargc1a), transcript variant 1, mRNA [NM_008904]
	0,014533407	4,6183267	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930007P12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046961]
Rps6ka6	0,020587657	4,6194534	down	ribosomal protein S6 kinase polypeptide 6 (Rps6ka6), mRNA [NM_025949]
Gm11992	0,014698218	4,62664	down	predicted gene 11992 (Gm11992), mRNA [NM_001037928]
Lrtn2	0,031770173	4,627987	down	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2 (Lrtn2), mRNA [NM_027452]
Cmtm8	0,015929138	4,629311	down	CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 8 (Cmtm8), mRNA [NM_027294]
Lbp	0,02914289	4,630842	down	lipopolysaccharide binding protein (Lbp), mRNA [NM_008489]
Cd226	0,002633638	4,6496515	down	CD226 antigen (Cd226), transcript variant 1, mRNA [NM_178687]
Capn8	0,021259343	4,6510754	down	calpain 8 (Capn8), transcript variant 2, mRNA [NM_001145806]
Rhox5	0,038642205	4,6529784	up	reproductive homeobox 5 (Rhox5), mRNA [NM_008818]
Il1rap	0,036398705	4,665702	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430709H04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK032620]
Nr3c2	0,007663408	4,6661167	down	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2 (Nr3c2), mRNA [NM_001083906]
Shpk	0,032955676	4,667471	down	sedoheptulokinase (Shpk), mRNA [NM_029031]
Prss8	0,049331676	4,6695476	down	protease, serine, 8 (prolactin) (Prss8), mRNA [NM_133351]
Lrat	0,046701524	4,6829276	down	lecithin-retinol acyltransferase (phosphatidylcholine-retinol-O-acyltransferase) (Lrat), mRNA [NM_023624]
Vtcn1	0,027632397	4,6831574	down	V-set domain containing T cell activation inhibitor 1 (Vtcn1), mRNA [NM_178594]
Rrad	0,045271274	4,6839385	up	Ras-related associated with diabetes (Rrad), mRNA [NM_019662]
Rasgrf1	0,03302098	4,68844	up	RAS protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1 (Rasgrf1), transcript variant 2, mRNA [NM_001039655]
Plcx3	0,021858687	4,689794	down	phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 3 (Plcx3), mRNA [NM_177355]
Ephx1	0,03978697	4,6899986	down	epoxide hydrolase 1, microsomal (Ephx1), mRNA [NM_010145]
Atp1b1	0,04411028	4,692565	down	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 1 polypeptide (Atp1b1), mRNA [NM_009721]
	0,025346972	4,6929398	down	adult male thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5830487P08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031009]
9630033C03Rik	0,035161197	4,69966	down	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530019F01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK082948]
Pcp4	0,03141798	4,6998267	down	Purkinje cell protein 4 (Pcp4), mRNA [NM_008791]
	0,04997776	4,7006207	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130006K16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037319]
Abat	0,014310047	4,7013392	down	4-aminobutyrate aminotransferase (Abat), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA [NM_172961]
Tshr	0,03605294	4,70146	down	thyroid stimulating hormone receptor (Tshr), transcript variant 1, mRNA [NM_011648]
Il7	0,023999084	4,7034855	down	interleukin 7 (Il7), mRNA [NM_008371]
Upb1	0,012967295	4,706221	down	ureidopropionase, beta (Upb1), mRNA [NM_133995]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

	0,020856733	4,7089314	down	immunoglobulin light chain AbH130 VJ region mRNA, partial cds. [L18942]
	0,011505646	4,709996	down	"immunoglobulin kappa variable 3-4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330855] [ENSMUST00000103401]"
Peg12	0,03057038	4,724404	up	paternally expressed 12 (Peg12), mRNA [NM_013788]
A930018M24Rik	0,03539818	4,726483	down	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330167E06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034241]
Ppat	0,019357719	4,7298465	up	phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase (Ppat), mRNA [NM_172146]
Myoc	0,041628256	4,7385397	down	myocilin (Myoc), mRNA [NM_010865]
A830091E24	0,030487277	4,749704	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830091E24 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK044111]
Mfsd6	0,04006362	4,756377	down	major facilitator superfamily domain containing 6 (Mfsd6), transcript variant 2, mRNA [NM_178081]
	0,04300664	4,756481	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130076G11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038076]
Sema3a	0,04079695	4,7578306	up	"sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107558] [ENSMUST00000170869]"
Dnajc6	0,031013174	4,7615886	down	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 6 (Dnajc6), transcript variant 4, mRNA [NM_198412]
Cadm3	0,045003496	4,7683573	down	cell adhesion molecule 3 (Cadm3), mRNA [NM_053199]
Pcdh19	0,03221981	4,771973	up	protocadherin 19 (Pcdh19), transcript variant 1, mRNA [NM_001105245]
	0,04149005	4,7745423	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730089O22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043378]
F5	0,006550709	4,7753444	down	coagulation factor V (F5), mRNA [NM_007976]
	0,029369911	4,7868943	down	"predicted gene 14964 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641621] [ENSMUST00000137184]"
Ctxn1	0,025200268	4,789678	up	cortexin 1 (Ctxn1), mRNA [NM_183315]
Cttn	0,0342612	4,7908654	up	cortactin (Cttn), mRNA [NM_007803]
Fzd4	0,017813865	4,795238	down	frizzled homolog 4 (Drosophila) (Fzd4), mRNA [NM_008055]
Bnpl	0,0468333	4,7980657	down	BCL2/adenovirus E1B 19kD interacting protein like (Bnpl), transcript variant 1, mRNA [NM_134253]
	0,025619071	4,8038917	down	"predicted gene 5919 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3645715] [ENSMUST00000170510]"
Cyp2ab1	0,006382256	4,8080754	down	cytochrome P450, family 2, subfamily ab, polypeptide 1 (Cyp2ab1), mRNA [NM_183158]
F630043A04Rik	0,024685498	4,8092546	up	RIKEN cDNA F630043A04 gene (F630043A04Rik), mRNA [NM_198605]
Cntn1	0,032360785	4,812881	down	contactin 1 (Cntn1), transcript variant 2, mRNA [NM_007727]
C4a	0,033633877	4,8153305	down	complement component 4A (Rodgers blood group) (C4a), mRNA [NM_011413]
	0,025951209	4,8181057	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930024F11 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086368]
Nrg4	0,02643962	4,819617	down	neuregulin 4 (Nrg4), mRNA [NM_032002]
Fam13a	0,043143287	4,8316336	down	adult male adrenal gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B330013B20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK046528]
St8sia6	0,036528166	4,8346686	down	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 6 (St8sia6), mRNA [NM_145838]
Lpin1	0,021979252	4,8425674	down	lipin 1 (Lpin1), transcript variant 2, mRNA [NM_015763]
Pax3	0,031482033	4,84584	down	paired box gene 3 (Pax3), transcript variant 1, mRNA [NM_008781]
Ier5l	0,03149542	4,846656	up	adult male diencephalon cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9330151O11 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK034055]
Pou2f3	0,046860717	4,8509727	down	POU domain, class 2, transcription factor 3 (Pou2f3), mRNA [NM_011139]
Dpp4	0,034872502	4,8542647	down	dipeptidylpeptidase 4 (Dpp4), transcript variant 1, mRNA [NM_010074]
Ecm2	0,003748264	4,860159	down	extracellular matrix protein 2, female organ and adipocyte specific (Ecm2), mRNA [NM_001012324]
2610002D18Rik	0,02504633	4,8706994	up	RIKEN cDNA 2610002D18 gene (2610002D18Rik), mRNA [NM_001081099]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Troap	0,02201283	4,871976	up	trophinin associated protein (Troap), transcript variant 1, mRNA [NM_030159]
Syt9	0,026126351	4,877116	down	synaptotagmin IX (Syt9), mRNA [NM_021889]
D4Ertd681e	0,04691711	4,879697	down	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030451F14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK134382]
	0,02741605	4,8803024	down	"predicted gene 13116 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649248] [ENSMUST00000143429]"
	0,03461803	4,897452	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930114B14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037099]
Arhgap28	0,022109063	4,899764	up	Rho GTPase activating protein 28 (Arhgap28), mRNA [NM_172964]
Wnt5a	0,04442867	4,9026256	up	"wingless-related MMTV integration site 5A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:98958] [ENSMUST0000063465]"
	0,007977864	4,9030247	up	Q99PT6_MOUSE (Q99PT6) Kinesin superfamily protein 2C (Fragment), complete [TC1628698]
Nfia	0,03736585	4,9091024	down	nuclear factor I/A (Nfia), transcript variant 2, mRNA [NM_010905]
Cldn1	0,018201217	4,912853	down	claudin 1 (Cldn1), mRNA [NM_016674]
Igkv9-120	0,038191337	4,914796	down	immunoglobulin light chain mRNA, partial cds. [AF124721]
Kctd4	0,026371762	4,917378	down	potassium channel tetramerisation domain containing 4 (Kctd4), mRNA [NM_026214]
Cyp2b13	0,022593377	4,920967	down	cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 13 (Cyp2b13), mRNA [NM_007813]
Dpp4	0,035306536	4,921669	down	dipeptidylpeptidase 4 (Dpp4), transcript variant 1, mRNA [NM_010074]
Maob	0,019703165	4,925538	down	monoamine oxidase B (Maob), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_172778]
Cd207	0,032704327	4,929274	down	CD207 antigen (Cd207), mRNA [NM_144943]
Spaca1	0,017605681	4,9342914	down	sperm acrosome associated 1 (Spaca1), mRNA [NM_026293]
Zfp184	0,025848275	4,9521956	up	zinc finger protein 184 (Kruppel-like) (Zfp184), mRNA [NM_183014]
Aqp7	0,032908447	4,9528527	down	mRNA for aquaporin 7, complete cds. [AB010100]
Cys1	0,018131146	4,9678416	down	cystin 1 (Cys1), transcript variant 1, mRNA [NM_138686]
Amigo2	0,025576105	4,9724464	up	adhesion molecule with Ig like domain 2 (Amigo2), transcript variant 1, mRNA [NM_178114]
Tmem30b	0,023107704	4,9734545	down	transmembrane protein 30B (Tmem30b), mRNA [NM_178715]
A730067D02Rik	0,049088713	4,9741063	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730067D02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043188]
A230103O09Rik	0,038481995	4,985272	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230103O09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020710]
Id4	0,027532851	4,9870667	down	inhibitor of DNA binding 4 (Id4), mRNA [NM_031166]
Slc6a17	0,03980299	4,9875727	up	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 17 (Slc6a17), mRNA [NM_172271]
D330040H18Rik	0,04902901	4,989639	down	13 days embryo heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D330040H18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084765]
Sfrp1	0,031803507	4,996271	down	secreted frizzled-related protein 1 (Sfrp1), mRNA [NM_013834]
Gjc1	0,04469355	5,000697	up	gap junction protein, gamma 1 (Gjc1), transcript variant 1, mRNA [NM_008122]
Tpx2	0,012935354	5,002834	up	TPX2, microtubule-associated protein homolog (Xenopus laevis) (Tpx2), transcript variant 2, mRNA [NM_028109]
B4galt2	0,04166274	5,0112367	up	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 2 (B4galt2), mRNA [NM_017377]
Esrp1	0,048486635	5,018431	down	epithelial splicing regulatory protein 1 (Esrp1), mRNA [NM_194055]
Art3	0,04915285	5,024416	down	ADP-ribosyltransferase 3 (Art3), mRNA [NM_181728]
Kcne1l	0,010802723	5,0269833	down	potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1-like, pseudogene (Kcne1l), mRNA [NM_021487]
	0,018160397	5,036769	down	"predicted gene 15674 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3783116] [ENSMUST00000143266]"
Proca1	0,040605452	5,0384026	down	protein interacting with cyclin A1 (Proca1), mRNA [NM_001045516]
Pmp22	0,018097853	5,0456915	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430081102 product:peripheral myelin protein, 22

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				kDa, full insert sequence. [AK035065]
	0,046537254	5,0457797	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830115B05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK036477]
	0,041064817	5,0472317	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730001K16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042529]
A030009H04Rik	0,025710009	5,0488386	down	RIKEN cDNA A030009H04 gene (A030009H04Rik), non-coding RNA [NR_027827]
Nasp	0,014062497	5,049472	up	nuclear autoantigenic sperm protein (histone-binding) (Nasp), transcript variant 2, mRNA [NM_016777]
	0,010568901	5,0495763	down	"predicted gene 9947 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3642739] [ENSMUST00000067599]"
Npy5r	0,02382198	5,0614376	up	neuropeptide Y receptor Y5 (Npy5r), mRNA [NM_016708]
Anubl1	0,01210255	5,0630436	up	AN1, ubiquitin-like, homolog (Xenopus laevis) (Anubl1), mRNA [NM_001081317]
Cenpe	0,019048832	5,064131	up	centromere protein E (Cenpe), mRNA [NM_173762]
Serpina3m	0,011552098	5,0672507	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3M (Serpina3m), mRNA [NM_009253]
	0,047113672	5,0706744	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430080N01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK040256]
Loxl3	0,048735157	5,0725226	up	lysyl oxidase-like 3 (Loxl3), mRNA [NM_013586]
Clrn3	0,037314422	5,0972786	up	clarin 3 (Clrn3), mRNA [NM_178669]
Syn2	0,01036714	5,1008506	down	synapsin II (Syn2), transcript variant IIb, mRNA [NM_013681]
	0,026542483	5,104695	down	adult male pituitary gland cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:5330420E05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK030494]
Pdk4	0,04975841	5,111733	down	pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 4 (Pdk4), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_013743]
	0,006764754	5,127525	down	6 days neonate spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F430214N12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK143879]
Sybu	0,003690807	5,1322384	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C630001F02 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK049811]
Kcnd2	0,035218667	5,1350207	down	potassium voltage-gated channel, Shal-related family, member 2 (Kcnd2), mRNA [NM_019697]
	0,02685147	5,1400523	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630020P14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK041561]
	0,041393172	5,1401286	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230081H06 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038982]
Rcor2	0,03724702	5,142894	up	REST corepressor 2 (Rcor2), mRNA [NM_054048]
	0,035452	5,153621	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830033K09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080632]
Pln	0,032051034	5,157734	down	phospholamban (Pln), transcript variant 2, mRNA [NM_023129]
Macc1	0,027556373	5,1579375	down	metastasis associated in colon cancer 1 (Macc1), mRNA [NM_001163136]
Zkscan1	0,04681698	5,1604958	down	adult male epididymis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9230118B16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020355]
Kcna4	0,02427493	5,1605525	up	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 4 (Kcna4), mRNA [NM_021275]
Gramd1c	0,040993884	5,1616297	down	GRAM domain containing 1C (Gramd1c), transcript variant 1, mRNA [NM_153528]
Sema7a	0,029852498	5,1648602	up	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), and GPI membrane anchor, (semaphorin) 7A (Sema7a), mRNA [NM_011352]
1700023L04Rik	0,023249036	5,173477	down	RIKEN cDNA 1700023L04 gene (1700023L04Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040263]
Rassf4	0,024164839	5,177303	down	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 4, mRNA (cDNA clone MGC:27537 IMAGE:4459337), complete cds. [BC023245]
Prdm5	0,04469352	5,1797805	up	PR domain containing 5 (Prdm5), mRNA [NM_027547]
	0,042299148	5,180209	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530037M14 product:unclassifiable,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				full insert sequence. [AK079218]
Gpm6a	0,00515588	5,184076	down	glycoprotein m6a (Gpm6a), mRNA [NM_153581]
Rnf24	0,023058994	5,185584	up	ring finger protein 24 (Rnf24), mRNA [NM_178607]
Gpr115	0,030423185	5,191533	down	G protein-coupled receptor 115 (Gpr115), mRNA [NM_030067]
	0,02365295	5,192223	down	adult male corpus striatum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C030004F18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047642]
	0,049905527	5,199263	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130076H01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038077]
Arhgap22	0,025647819	5,2019806	up	Rho GTPase activating protein 22 (Arhgap22), mRNA [NM_153800]
Cfh	0,013869633	5,2024703	down	"complement component factor h [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:88385] [ENSMUST00000148225]"
Fam180a	0,009826177	5,207779	down	family with sequence similarity 180, member A (Fam180a), mRNA [NM_173375]
Car5b	0,022189006	5,2100496	down	"carbonic anhydrase 5b, mitochondrial [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1926249] [ENSMUST00000126650]"
Has2	0,04303297	5,213997	up	hyaluronan synthase 2 (Has2), mRNA [NM_008216]
	0,011078867	5,224907	up	Q99PT6_MOUSE (Q99PT6) Kinesin superfamily protein 2C (Fragment), complete [TC1628698]
Deptor	0,03280334	5,2254415	down	DEP domain containing MTOR-interacting protein (Deptor), transcript variant 1, mRNA [NM_145470]
Gjc1	0,032897696	5,2334094	up	gap junction protein, gamma 1 (Gjc1), transcript variant 1, mRNA [NM_008122]
Foxm1	0,015601163	5,237788	up	forkhead box M1 (Foxm1), mRNA [NM_008021]
Akr1cl	0,002170804	5,242592	down	"aldo-keto reductase family 1, member C-like [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918111] [ENSMUST00000069142]"
3100003M19Rik	0,030815916	5,2433805	up	13 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:3100003M19 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK013928]
Olfr1426	0,047369305	5,2548623	down	olfactory receptor 1426 (Olfr1426), mRNA [NM_146809]
Cdr2l	0,039135303	5,2583075	up	cerebellar degeneration-related protein 2-like (Cdr2l), mRNA [NM_001080929]
Mbnl1	0,044492476	5,2711077	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430029H16 product:muscleblind-like (Drosophila), full insert sequence. [AK088871]
Krt32	0,016164249	5,2719126	down	keratin 32 (Krt32), mRNA [NM_001159374]
Slc6a14	0,021862121	5,27243	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 14 (Slc6a14), mRNA [NM_020049]
Nlrp10	0,035290603	5,272693	down	NLR family, pyrin domain containing 10 (Nlrp10), mRNA [NM_175532]
	6,80E-05	5,2763786	up	"WNK lysine deficient protein kinase 3, pseudogene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2652875] [ENSMUST00000133852]"
Arrdc3	0,04154308	5,283579	down	"arrestin domain containing 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2145242] [ENSMUST00000159090]"
9430085L16Rik	0,041357532	5,2856293	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430085L16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020505]
Fam183b	0,036598913	5,2926483	down	family with sequence similarity 183, member B (Fam183b), transcript variant 1, mRNA [NM_029283]
Ltbp1	0,018077012	5,292746	up	latent transforming growth factor beta binding protein 1 (Ltbp1), transcript variant 1, mRNA [NM_019919]
Slc34a2	0,020034257	5,2949104	down	solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2 (Slc34a2), mRNA [NM_011402]
Tshz2	0,022531766	5,2992682	down	10 days neonate medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B830045G17 product:serologically defined colon cancer antigen 33 like, full insert sequence. [AK046877]
Sox21	0,047233224	5,300597	down	SRY-box containing gene 21 (Sox21), mRNA [NM_177753]
	0,027497517	5,3196197	down	"RIKEN cDNA 0610025J13 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915618] [ENSMUST00000131324]"
Ogn	0,044962965	5,322144	down	osteoglycin (Ogn), mRNA [NM_008760]
Ccdc68	0,008908774	5,3289633	down	coiled-coil domain containing 68 (Ccdc68), mRNA [NM_201362]
Ear6	0,03953049	5,3431296	down	eosinophil-associated, ribonuclease A family, member 6 (Ear6), mRNA [NM_053111]
	0,026661638	5,349493	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				library, clone:A230060M09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK038765]
Cdh4	0,04191637	5,3641973	down	cadherin 4 (Cdh4), mRNA [NM_009867]
Col4a3	0,0443848	5,3679996	down	collagen, type IV, alpha 3 (Col4a3), mRNA [NM_007734]
9530080O11Rik	0,026661158	5,369603	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 9530080O11 gene (9530080O11Rik), mRNA [XM_003084611]
Eif2c4	0,03884499	5,369919	down	eukaryotic translation initiation factor 2C, 4 (Eif2c4), mRNA [NM_153177]
Thrb	0,032569874	5,374302	down	thyroid hormone receptor beta (Thrb), transcript variant 2, mRNA [NM_009380]
Aoc3	0,029515626	5,387427	down	amine oxidase, copper containing 3 (Aoc3), mRNA [NM_009675]
Col14a1	0,033534184	5,3878546	down	collagen, type XIV, alpha 1 (Col14a1), mRNA [NM_181277]
	0,012881152	5,401741	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730065M21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043186]
Padi4	0,032036334	5,4061418	down	peptidyl arginine deiminase, type IV (Padi4), mRNA [NM_011061]
	0,004977674	5,424036	up	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230011B21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK053990]
Mgl2	0,030518372	5,428765	down	macrophage galactose N-acetyl-galactosamine specific lectin 2 (Mgl2), mRNA [NM_145137]
sep03	0,038229637	5,444055	down	septin 3 (Sept3), mRNA [NM_011889]
Ppargc1b	0,048871916	5,4441214	down	3 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A630086I18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042378]
Cd226	0,020481238	5,4446363	down	CD226 antigen (Cd226), transcript variant 1, mRNA [NM_178687]
Dnm1	0,03898139	5,446749	up	dynamin 1 (Dnm1), mRNA [NM_010065]
Adamts4	0,038132038	5,451308	up	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 4 (Adamts4), mRNA [NM_172845]
Ralgapa2	0,042400002	5,4563026	down	"Ral GTPase activating protein, alpha subunit 2 (catalytic) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3036245] [ENSMUST00000148784]"
Pla2g2d	0,023636617	5,4703593	down	phospholipase A2, group IID (Pla2g2d), mRNA [NM_011109]
Ikzf2	0,04434866	5,4870276	down	IKAROS family zinc finger 2 (Ikzf2), mRNA [NM_011770]
Serp2	0,04580521	5,4885707	up	stress-associated endoplasmic reticulum protein family member 2 (Serp2), transcript variant 1, mRNA [NM_001160326]
Ccdc27	0,046317592	5,4902534	down	coiled-coil domain containing 27 (Ccdc27), mRNA [NM_001033455]
Zfp334	0,007852702	5,496164	up	zinc finger protein 334 (Zfp334), mRNA [NM_178411]
	0,04330327	5,5101805	down	adult male hypothalamus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A230076N13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079562]
Peg10	0,044052135	5,510767	up	paternally expressed 10 (Peg10), transcript variant 1, mRNA [NM_001040611]
Pak3	0,03049973	5,523327	down	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 3 (Pak3), transcript variant 5, mRNA [NM_001195049]
	0,022386309	5,5321927	down	16 days neonate heart cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D830027I16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085909]
Marveld2	0,043941446	5,5331097	down	MARVEL (membrane-associating) domain containing 2 (Marveld2), transcript variant 1, mRNA [NM_001038602]
En1	0,03596742	5,5385604	up	engrailed 1 (En1), mRNA [NM_010133]
Ces5a	0,044092324	5,543868	down	adult male epididymis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9230119C02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020360]
4933404M02Rik	0,03937883	5,555144	up	RIKEN cDNA 4933404M02 gene (4933404M02Rik), mRNA [NM_025744]
Marveld2	0,0412217	5,5552044	down	MARVEL (membrane-associating) domain containing 2 (Marveld2), transcript variant 1, mRNA [NM_001038602]
C6	0,016694747	5,5604405	down	complement component 6 (C6), mRNA [NM_016704]
	0,04788282	5,560868	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130086J11 product:weakly similar to MHC CLASS I T7 ANTIGEN (FRAGMENT) [Mus musculus], full insert sequence. [AK081910]
Cda	0,037271112	5,5674767	up	cytidine deaminase (Cda), mRNA [NM_028176]
D3Bwg0562e	0,032799512	5,5698214	down	DNA segment, Chr 3, Brigham & Women's Genetics 0562

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				expressed (D3Bwg0562e), mRNA [NM_177664]
Bspry	0,023865342	5,57159	down	B-box and SPRY domain containing (Bspry), mRNA [NM_138653]
Mogat1	0,045882925	5,5734916	down	monoacylglycerol O-acyltransferase 1 (Mogat1), mRNA [NM_026713]
Rgn	0,032249454	5,5796	down	regucalcin (Rgn), mRNA [NM_009060]
4930438A08Rik	0,027296865	5,5797033	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 4930438A08 gene, transcript variant 2 (4930438A08Rik), mRNA [XM_916080]
	0,038372196	5,5991635	down	"predicted gene 9951 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3641827] [ENSMUST00000149618]"
Fgf9	0,016898634	5,6037235	down	fibroblast growth factor 9 (Fgf9), mRNA [NM_013518]
	0,039548147	5,60407	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930041J07 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK047244]
Nebi	0,037216805	5,618709	down	"nebullette [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921353] [ENSMUST00000145545]"
Npr3	0,013819962	5,630968	down	natriuretic peptide receptor 3 (Npr3), transcript variant 1, mRNA [NM_008728]
Hsbp1l1	0,03693699	5,6324368	down	heat shock factor binding protein 1-like 1 (Hsbp1l1), mRNA [NM_001136181]
	0,04229905	5,633294	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430043N10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK052532]
Rian	0,02932802	5,6341543	down	RNA imprinted and accumulated in nucleus (Rian), non-coding RNA [NR_028261]
	0,02591888	5,646193	up	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030481P11 product:lysyl-tRNA synthetase, pseudogene 1, full insert sequence. [AK033273]
Gpr37	0,034155387	5,649091	down	G protein-coupled receptor 37 (Gpr37), mRNA [NM_010338]
Fcna	0,027257299	5,6699433	down	ficolin A (Fcna), mRNA [NM_007995]
	0,001407517	5,681194	down	"immunoglobulin kappa variable 3-10 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330821] [ENSMUST00000103397]"
Prelp	0,025016712	5,6948614	down	proline arginine-rich end leucine-rich repeat (Prelp), mRNA [NM_054077]
	0,021350443	5,695893	down	602959848F1 NCI_CGAP_Li9 cDNA clone IMAGE:5125498 5', mRNA sequence [BI247908]
	0,027382966	5,7182627	down	10 days neonate medulla oblongata cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B830015B02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080985]
A530020G20Rik	0,031364094	5,7385383	down	PREDICTED: RIKEN cDNA A530020G20 gene (A530020G20Rik), partial miscRNA [XR_104822]
4931408D14Rik	0,012566358	5,7528877	down	RIKEN cDNA 4931408D14 gene (4931408D14Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_040298]
Fam64a	0,009567234	5,756435	up	family with sequence similarity 64, member A (Fam64a), mRNA [NM_144526]
Coch	0,004712172	5,7585607	down	coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus) (Coch), transcript variant 1, mRNA [NM_007728]
B3galt2	0,030117247	5,764657	down	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,3-galactosyltransferase, polypeptide 2 (B3galt2), mRNA [NM_020025]
2810055G20Rik	0,036969237	5,798905	down	RIKEN cDNA 2810055G20 gene (2810055G20Rik), non-coding RNA [NR_015543]
Nkain4	0,020532046	5,80072	down	Na ⁺ /K ⁺ transporting ATPase interacting 4 (Nkain4), transcript variant 1, mRNA [NM_021426]
Speer4f	0,041553717	5,8032074	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4f (Speer4f), mRNA [NM_027609]
Cpm	0,03758106	5,821241	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030045M14 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087332]
9430099H24Rik	0,023332473	5,8516603	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430099H24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020529]
Trpv6	0,039735425	5,862161	down	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (Trpv6), mRNA [NM_022413]
Kcnn2	0,032907546	5,8663535	down	potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2 (Kcnn2), mRNA [NM_080465]
Gpx3	0,027545484	5,868803	down	glutathione peroxidase 3 (Gpx3), transcript variant 2, mRNA [NM_008161]
Lrp8	0,046955146	5,872509	up	low density lipoprotein receptor-related protein 8,

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				apolipoprotein e receptor (Lrp8), transcript variant 2, mRNA [NM_001080926]
Ptger3	0,016506247	5,894415	down	prostaglandin E receptor 3 (subtype EP3) (Ptger3), mRNA [NM_011196]
Kif17	0,016155481	5,903526	up	kinesin family member 17 (Kif17), transcript variant 1, mRNA [NM_010623]
A030014E15Rik	0,004622492	5,9101834	down	6 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A030014E15 product:weakly similar to KERATIN ASSOCIATED PROTEIN 16.1 [Homo sapiens], full insert sequence. [AK020703]
Epha3	0,009198235	5,9135165	up	Eph receptor A3 (Epha3), mRNA [NM_010140]
Fam13a	0,013344735	5,9315896	down	family with sequence similarity 13, member A (Fam13a), mRNA [NM_153574]
Gpr133	0,04686385	5,940089	down	"G protein-coupled receptor 133 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3041203] [ENSMUST00000155590]"
Oas1b	0,027388776	5,945536	down	2'-5' oligoadenylate synthetase 1B (Oas1b), mRNA [NM_001083925]
A330049M08Rik	0,041494127	5,9540887	down	RIKEN cDNA A330049M08 gene (A330049M08Rik), transcript variant 1, mRNA [NM_145555]
Trpv3	0,044078346	5,9563174	down	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 3 (Trpv3), mRNA [NM_145099]
Adra1a	0,024062855	5,95852	down	adrenergic receptor, alpha 1a (Adra1a), mRNA [NM_013461]
Casc4	0,03444519	5,9642973	up	cancer susceptibility candidate 4 (Casc4), transcript variant 1, mRNA [NM_177054]
Adora1	0,02452889	5,966659	down	adenosine A1 receptor (Adora1), transcript variant 1, mRNA [NM_001008533]
4933404M02Rik	0,0411281	5,9735065	up	RIKEN cDNA 4933404M02 gene (4933404M02Rik), mRNA [NM_025744]
6230409E13Rik	0,033638574	5,988946	up	RIKEN cDNA 6230409E13 gene (6230409E13Rik), mRNA [NM_175234]
Krtap6-1	0,012814816	6,014241	down	keratin associated protein 6-1 (Krtap6-1), mRNA [NM_010672]
	0,021414679	6,018978	down	"immunoglobulin kappa variable 1-135 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3819952] [ENSMUST00000103303]"
Elmod1	0,048957445	6,023697	down	ELMO domain containing 1 (Elmod1), mRNA [NM_177769]
Arap2	0,02301223	6,0340905	down	ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2 (Arap2), mRNA [NM_178407]
Lipn	0,031475354	6,0716643	down	lipase, family member N (Lipn), mRNA [NM_027340]
Cobl	0,047241535	6,0744815	down	cordón-bleu (Cobl), mRNA [NM_172496]
Plp1	0,04184103	6,0757275	down	proteolipid protein (myelin) 1 (Plp1), mRNA [NM_011123]
Hoxc13	0,03872555	6,079714	down	homeobox C13 (Hoxc13), mRNA [NM_010464]
Fgf21	0,04590393	6,083171	up	fibroblast growth factor 21 (Fgf21), mRNA [NM_020013]
Fmo2	0,03271501	6,087425	down	flavin containing monooxygenase 2 (Fmo2), mRNA [NM_018881]
Krtap4-2	0,016376156	6,0914845	down	keratin associated protein 4-2 (Krtap4-2), mRNA [NM_026807]
Gja3	0,007931224	6,093023	down	16 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8430418K19 product:gap junction membrane channel protein alpha 3, full insert sequence. [AK136383]
Kirrel3	0,02498765	6,0949445	up	kin of IRRE like 3 (Drosophila) (Kirrel3), transcript variant B, mRNA [NM_026324]
Nipal2	0,028403807	6,0960445	down	NIPA-like domain containing 2 (Nipal2), mRNA [NM_145469]
	0,024912473	6,0986323	down	13 days embryo lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D430037I24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085108]
Gm10229	0,013448928	6,1011534	down	predicted gene 10229 (Gm10229), mRNA [NM_001199334]
Cd36	0,038524278	6,1042647	down	CD36 antigen (Cd36), transcript variant 2, mRNA [NM_007643]
Muc15	0,038918324	6,121751	down	"mucin 15 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442110] [ENSMUST00000111016]"
Ccl19	0,037599895	6,1260934	down	chemokine (C-C motif) ligand 19 (Ccl19), mRNA [NM_011888]
	0,006027681	6,1374245	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930103A04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037047]
Crtac1	0,017666683	6,146517	down	cartilage acidic protein 1 (Crtac1), mRNA [NM_145123]
Slc44a5	0,039836027	6,150128	up	solute carrier family 44, member 5 (Slc44a5), mRNA [NM_001081263]
1700055N04Rik	0,03675602	6,159903	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130077J09 product:weakly similar to

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				ALDEHYDE DEHYDROGENASE 7 (EC 1.2.1.5) [Homo sapiens], full insert sequence. [AK081788]
Rims2	0,009893239	6,1838527	up	regulating synaptic membrane exocytosis 2 (Rims2), mRNA [NM_053271]
Plcxd2	0,031190779	6,207005	down	phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 2 (Plcxd2), mRNA [NM_001134480]
Cyp2j9	0,03643565	6,219753	down	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 9 (Cyp2j9), mRNA [NM_028979]
	0,026798466	6,2246056	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230316O16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045879]
Ptpn	0,0325505	6,2517743	up	protein tyrosine phosphatase, receptor type, N (Ptpn), mRNA [NM_008985]
Epha3	0,025753833	6,267704	up	Eph receptor A3 (Epha3), mRNA [NM_010140]
Has3	0,032520443	6,2715592	up	hyaluronan synthase 3 (Has3), mRNA [NM_008217]
E330037M01Rik	0,012492284	6,2736845	up	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030490B12 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK033305]
Frmd3	0,025596635	6,278022	down	FERM domain containing 3 (Frmd3), transcript variant 1, mRNA [NM_172869]
Rarres2	0,030052213	6,289031	down	retinoic acid receptor responder (tazarotene induced) 2, mRNA (cDNA clone IMAGE:421222), with apparent retained intron. [BC015275]
Steap2	0,030864285	6,299189	up	six transmembrane epithelial antigen of prostate 2 (Steap2), transcript variant 1, mRNA [NM_001103157]
Cacna1c	0,02107997	6,299564	up	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit (Cacna1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001159533]
Elmod1	0,046297703	6,3028536	down	ELMO domain containing 1 (Elmod1), mRNA [NM_177769]
Prlr	0,034744628	6,305175	down	prolactin receptor (Prlr), mRNA [NM_011169]
Zfp352	0,027526658	6,311698	up	zinc finger protein 352 (Zfp352), mRNA [NM_153102]
Tmem74	0,040591735	6,316484	up	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130040E09 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045145]
Ccnj1	0,009096493	6,341376	up	cyclin J-like (Ccnj1), mRNA [NM_001045530]
Entpd2	0,03442003	6,342425	down	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2 (Entpd2), mRNA [NM_009849]
Slc4a1	0,047613546	6,3472333	up	solute carrier family 4 (anion exchanger), member 1 (Slc4a1), mRNA [NM_011403]
	0,04878123	6,3584094	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730032111 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK080472]
2900002J02Rik	0,012488652	6,369588	down	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900002J02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013470]
Anxa9	0,04104259	6,370755	down	annexin A9 (Anxa9), transcript variant 2, mRNA [NM_023628]
Odc1	0,02493419	6,3709574	up	ornithine decarboxylase, structural 1 (Odc1), mRNA [NM_013614]
Capn6	0,037517633	6,39516	up	calpain 6 (Capn6), mRNA [NM_007603]
Myrip	0,027092928	6,4060245	down	myosin VIIA and Rab interacting protein (Myrip), mRNA [NM_144557]
4930562F07Rik	0,047946118	6,4093485	up	RIKEN cDNA 4930562F07 gene (4930562F07Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_038030]
Mapt	0,04803616	6,421338	down	microtubule-associated protein tau (Mapt), transcript variant 1, mRNA [NM_001038609]
	0,008482458	6,4305344	down	"predicted gene 11264 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3649480] [ENSMUST00000143755]"
Vstm2a	0,047548298	6,434369	down	"V-set and transmembrane domain containing 2A [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2384826] [ENSMUST00000109647]"
1700061117Rik	0,047947265	6,4473314	down	RIKEN cDNA 1700061117 gene (1700061117Rik), non-coding RNA [NR_038029]
Ugg2	0,033224612	6,4481497	up	UDP-glucose glycoprotein glucosyltransferase 2 (Ugg2), mRNA [NM_001081252]
Oas1d	0,0187909	6,4629455	down	2'-5' oligoadenylate synthetase 1D (Oas1d), mRNA [NM_133893]
Stard4	0,036532126	6,468088	down	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 4 (Stard4), mRNA [NM_133774]
	0,020707002	6,4705267	up	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530046C23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049745]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Tnfaip6	0,048110154	6,476645	up	tumor necrosis factor alpha induced protein 6 (Tnfaip6), mRNA [NM_009398]
	0,043007374	6,477865	down	"predicted gene, 16851 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4439775] [ENSMUST00000103367]"
Tmprss11f	0,007008575	6,4962864	down	transmembrane protease, serine 11f (Tmprss11f), mRNA [NM_178730]
Cpsf4l	0,031815257	6,5065536	down	cleavage and polyadenylation specific factor 4-like (Cpsf4l), transcript variant 2, mRNA [NM_029794]
	0,010682268	6,507603	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130046G19 product:inferred: RNP particle component {Mus musculus}, full insert sequence. [AK051402]
Mfsd6	0,028175713	6,507702	down	major facilitator superfamily domain containing 6 (Mfsd6), transcript variant 1, mRNA [NM_133829]
Anks1b	0,0177679	6,529998	up	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B (Anks1b), transcript variant 4, mRNA [NM_001177397]
Agt	0,045422528	6,534723	down	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8) (Agt), mRNA [NM_007428]
Rdh1	0,04912692	6,535964	down	retinol dehydrogenase 1 (all trans) (Rdh1), mRNA [NM_080436]
Tnfrsf17	0,007491441	6,567251	down	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 17 (Tnfrsf17), mRNA [NM_011608]
Rundc3a	0,026951628	6,579933	up	RUN domain containing 3A (Rundc3a), mRNA [NM_016759]
Aox4	0,015158415	6,585639	down	aldehyde oxidase 4 (Aox4), mRNA [NM_023631]
	0,040500388	6,5983205	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730026H20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK042810]
Cpn1	0,034069646	6,604671	up	carboxypeptidase N, polypeptide 1 (Cpn1), mRNA [NM_030703]
Pax9	0,023945715	6,6056633	up	paired box gene 9 (Pax9), mRNA [NM_011041]
Pex11a	0,03934552	6,60659	down	peroxisomal biogenesis factor 11 alpha (Pex11a), mRNA [NM_011068]
Mmp12	0,038776457	6,628082	down	matrix metalloproteinase 12 (Mmp12), mRNA [NM_008605]
Cer1	0,03333684	6,629083	up	cerberus 1 homolog (Xenopus laevis) (Cer1), mRNA [NM_009887]
Atp6v0a4	0,020579109	6,632101	down	ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 subunit A4 (Atp6v0a4), mRNA [NM_080467]
2900056L01Rik	0,002591361	6,632546	up	adult male hippocampus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2900056L01 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK013704]
Arhgef26	0,021317923	6,640552	down	"Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 26 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918053] [ENSMUST00000163008]"
	0,046607576	6,6433663	down	"immunoglobulin kappa variable 6-20 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1330836] [ENSMUST00000103388]"
Pld5	0,00513208	6,643753	up	"phospholipase D family, member 5 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442056] [ENSMUST00000144340]"
Fmo2	0,04978124	6,651773	down	"flavin containing monooxygenase 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1916776] [ENSMUST00000156860]"
C4b	0,03341695	6,6578503	down	complement component 4B (Childo blood group) (C4b), mRNA [NM_009780]
	0,034506463	6,6616087	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230073O13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048833]
Ccl24	0,046802796	6,662081	down	chemokine (C-C motif) ligand 24 (Ccl24), mRNA [NM_019577]
Ngf	0,03766358	6,6786203	up	nerve growth factor (Ngf), transcript variant A, mRNA [NM_013609]
Ccl22	0,038689055	6,684552	down	chemokine (C-C motif) ligand 22 (Ccl22), mRNA [NM_009137]
Myoz2	0,00993898	6,688206	down	"myozenin 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1913063] [ENSMUST00000140231]"
Pof1b	0,025165983	6,7001553	down	premature ovarian failure 1B (Pof1b), mRNA [NM_181579]
Ltbp1	0,028506584	6,710536	up	latent transforming growth factor beta binding protein 1 (Ltbp1), transcript variant 1, mRNA [NM_019919]
Serpina5	0,029606843	6,712852	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 5 (Serpina5), mRNA [NM_172953]
Rspo4	0,019213475	6,726907	up	R-spondin family, member 4 (Rspo4), transcript variant 1, mRNA [NM_001040689]
Mctp2	0,0441093	6,7275624	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130023H07 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				sequence. [AK037524]
Padi4	0,036695678	6,7286434	down	peptidyl arginine deiminase, type IV (Padi4), mRNA [NM_011061]
Phyhip	0,043790348	6,7498555	down	phytanoyl-CoA hydroxylase interacting protein (Phyhip), mRNA [NM_145981]
Mesp1	0,0361148	6,751185	down	mesoderm posterior 1 (Mesp1), mRNA [NM_008588]
E130106K03Rik	0,041868467	6,760941	down	10 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B930046G13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047291]
	0,020092586	6,7656264	down	adult retina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A930032E07 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK044681]
Mtap2	0,03214313	6,774053	down	"microtubule-associated protein 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:97175] [ENSMUST00000128673]"
B230206H07Rik	0,047304764	6,779625	down	RIKEN cDNA B230206H07 gene (B230206H07Rik), non-coding RNA [NR_033532]
Racgap1	0,018623121	6,7847447	up	Rac GTPase-activating protein 1 (Racgap1), mRNA [NM_012025]
Abca8a	0,030110575	6,7918515	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 8a (Abca8a), mRNA [NM_153145]
	0,017480824	6,812042	down	15 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D930018I20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK086288]
Tmprss11e	0,027165435	6,824949	down	transmembrane protease, serine 11e (Tmprss11e), mRNA [NM_172880]
Necab1	0,047550466	6,827189	down	N-terminal EF-hand calcium binding protein 1 (Necab1), mRNA [NM_178617]
Tprg	0,020065613	6,8459144	down	"transformation related protein 63 regulated [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918588] [ENSMUST00000128595]"
Svep1	0,005560161	6,846976	down	"sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1928849] [ENSMUST00000149152]"
	0,018098457	6,8501835	down	activated spleen cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:F830008E11 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK156110]
Cd163	0,02705235	6,857098	down	CD163 antigen (Cd163), transcript variant 2, mRNA [NM_053094]
Col27a1	0,03427973	6,8623457	up	collagen, type XXVII, alpha 1 (Col27a1), mRNA [NM_025685]
Chst2	0,04528765	6,868857	up	carbohydrate sulfotransferase 2 (Chst2), mRNA [NM_018763]
D3Bwg0562e	0,015225071	6,871399	down	DNA segment, Chr 3, Brigham & Women's Genetics 0562 expressed (D3Bwg0562e), mRNA [NM_177664]
Snai1	0,039238986	6,8807125	up	snail homolog 1 (Drosophila) (Snai1), mRNA [NM_011427]
Slc1a1	0,040457513	6,885697	down	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1 (Slc1a1), mRNA [NM_009199]
Chst8	0,03197042	6,8903575	up	carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 8 (Chst8), mRNA [NM_175140]
Krtap5-2	0,031406686	6,8946753	down	keratin associated protein 5-2 (Krtap5-2), mRNA [NM_027844]
Serpinb13	0,04599248	6,8958163	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 13 (Serpinb13), mRNA [NM_172852]
Ddx25	0,03228655	6,9110684	up	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 25 (Ddx25), mRNA [NM_013932]
Vash2	0,035646625	6,9272323	up	vasohibin 2 (Vash2), transcript variant 1, mRNA [NM_144879]
D230034L24Rik	0,03971059	6,981767	down	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230034L24 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK084380]
Vit	0,016613206	6,996318	down	vitron (Vit), transcript variant 1, mRNA [NM_028813]
Il11	0,04320954	7,0094485	up	interleukin 11 (Il11), mRNA [NM_008350]
Defb2	0,034212574	7,0284157	down	defensin beta 2 (Defb2), mRNA [NM_010030]
Trat1	0,048117492	7,0316896	down	T cell receptor associated transmembrane adaptor 1 (Trat1), mRNA [NM_198297]
Lingo2	0,03818754	7,0386376	up	"leucine rich repeat and Ig domain containing 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442298] [ENSMUST00000145615]"
2310057J16Rik	0,04690406	7,039768	down	RIKEN cDNA 2310057J16 gene (2310057J16Rik), transcript variant 2, mRNA [NM_027171]
9830163H01Rik	0,03995472	7,086172	down	adult male bone cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9830163H01 product:unclassifiable, full insert

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				sequence. [AK079417]
BC023202	0,038805082	7,09002	down	12 days embryo spinal cord cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C530014B18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK141429]
Bdnf	0,0449776	7,0909424	up	brain derived neurotrophic factor (Bdnf), transcript variant 1, mRNA [NM_007540]
Adcyap1r1	0,048774954	7,1030974	down	adenylate cyclase activating polypeptide 1 receptor 1 (Adcyap1r1), transcript variant 1, mRNA [NM_007407]
	0,033341683	7,1119056	down	"predicted gene, 16948 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4439872] [ENSIMUST00000103445]"
Lfn5	0,032905668	7,1225266	up	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 5 (Lfn5), mRNA [NM_178714]
Cd36	0,047573704	7,1353683	down	CD36 antigen mRNA, complete cds. [L23108]
Paqr5	0,04724669	7,1459236	down	progesterin and adipoQ receptor family member V (Paqr5), mRNA [NM_028748]
A530020G20Rik	0,040350948	7,1482825	down	PREDICTED: RIKEN cDNA A530020G20 gene (A530020G20Rik), partial miscRNA [XR_104822]
Pcdh10	0,038661066	7,149263	up	protocadherin 10 (Pcdh10), transcript variant 3, mRNA [NM_001098171]
Slc22a2	0,00767436	7,178821	down	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2 (Slc22a2), mRNA [NM_013667]
Nxn1	0,03829221	7,1801558	down	nucleoredoxin-like 1 (Nxn1), mRNA [NM_145598]
Mllt4	0,008163961	7,1823487	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130039A08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK048179]
Plekha6	0,03470564	7,1889596	down	pleckstrin homology domain containing, family A member 6 (Plekha6), transcript variant 1, mRNA [NM_182930]
Nipal2	0,046184164	7,2135	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030045B01 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK087325]
Neto2	0,017120954	7,21396	up	neuropilin (NRP) and tolloid (TLL)-like 2 (Neto2), mRNA [NM_001081324]
	0,03674441	7,2273035	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230016F18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087584]
Rxfp1	0,04199149	7,246333	down	2 days pregnant adult female oviduct cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E230022G02 product:LEUCINE-RICH REPEAT-CONTAINING G PROTEIN-COUPLED RECEPTOR 7 homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK054129]
Cldn1	0,023740195	7,251094	down	claudin 1 (Cldn1), mRNA [NM_016674]
Folh1	0,017275333	7,278864	down	folate hydrolase (Folh1), transcript variant 1, mRNA [NM_016770]
Trp53inp1	0,026985157	7,2801294	down	transformation related protein 53 inducible nuclear protein 1 (Trp53inp1), transcript variant 1, mRNA [NM_021897]
	0,02552739	7,330196	down	4 days neonate male adipose cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B430219N15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK046650]
Igf2bp2	0,01698854	7,3335524	up	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2 (Igf2bp2), mRNA [NM_183029]
Sftpc	0,022127837	7,34248	down	surfactant associated protein C (Sftpc), mRNA [NM_011359]
Grm7	0,031948015	7,3490863	up	glutamate receptor, metabotropic 7 (Grm7), mRNA [NM_177328]
9630019E01Rik	0,04031162	7,3632817	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130045C05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051384]
Nfe2l3	0,019182673	7,3859487	down	nuclear factor, erythroid derived 2, like 3 (Nfe2l3), mRNA [NM_010903]
	0,042729635	7,4169803	down	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430069E03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK034975]
Atp6v0a4	0,038535964	7,430779	down	ATPase, H+ transporting, lysosomal V0 subunit A4 (Atp6v0a4), mRNA [NM_080467]
Tmeff2	0,022387166	7,4454055	down	transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2 (Tmeff2), mRNA [NM_019790]
Itih5	0,025725497	7,463338	down	inter-alpha (globulin) inhibitor H5 (Itih5), mRNA [NM_172471]
Rgs16	0,03018336	7,4657784	up	regulator of G-protein signaling 16 (Rgs16), mRNA [NM_011267]
Wnt5a	0,034042884	7,4667416	up	wingless-related MMTV integration site 5A (Wnt5a), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_009524]
Baalc	0,03885109	7,478105	up	brain and acute leukemia, cytoplasmic (Baalc), mRNA [NM_080640]
1700094I16Rik	0,031162325	7,4902124	up	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:1700094I16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK007066]
Lrch2	0,040855072	7,554863	up	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 2 (Lrch2), mRNA [NM_001081173]
Crygn	0,003491613	7,554983	down	crystallin, gamma N (Crygn), mRNA [NM_153076]
Krt83	0,011641077	7,586153	down	keratin 83 (Krt83), mRNA [NM_001003668]
Wisp2	0,017809704	7,6132946	down	WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2), mRNA [NM_016873]
Krtap24-1	0,005314315	7,6391497	down	keratin associated protein 24-1 (Krtap24-1), mRNA [NM_001163141]
Dpp4	0,029505286	7,6435847	down	dipeptidylpeptidase 4 (Dpp4), transcript variant 1, mRNA [NM_010074]
	0,034523156	7,6624126	down	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230070D10 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK082620]
D18Ertd232e	0,026033325	7,6737	down	0 day neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A430063G02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079772]
Pm20d1	0,024002628	7,694541	down	peptidase M20 domain containing 1 (Pm20d1), mRNA [NM_178079]
Fam189a1	0,045021933	7,6950774	up	family with sequence similarity 189, member A1 (Fam189a1), mRNA [NM_183087]
Krtap16-7	0,007646579	7,730785	down	keratin associated protein 16-7 (Krtap16-7), mRNA [NM_028621]
Pramef12	0,018808397	7,732088	down	PRAME family member 12 (Pramef12), mRNA [NM_029948]
Slc22a3	0,049270593	7,7350407	down	solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3 (Slc22a3), mRNA [NM_011395]
Bcl11a	0,019907242	7,738113	down	"B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:106190] [ENSMUST00000124148]"
Lrrc31	0,042572185	7,763168	down	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630004H18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085279]
Irf4	0,022076372	7,79665	down	interferon regulatory factor 4 (Irf4), mRNA [NM_013674]
	0,019066108	7,8392687	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130069E17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK083952]
Msln	0,02532315	7,8486123	up	mesothelin (Msln), mRNA [NM_018857]
Enpep	0,01851964	7,890532	down	glutamyl aminopeptidase (Enpep), mRNA [NM_007934]
Heph	0,038822033	7,8967934	down	hephaestin (Heph), transcript variant 2, mRNA [NM_181273]
Slc13a4	0,024306659	7,9046483	down	solute carrier family 13 (sodium/sulfate symporters), member 4 (Slc13a4), mRNA [NM_172892]
	0,04657783	7,9265423	down	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130025P08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK047975]
Adh1	0,027524123	7,9358015	down	alcohol dehydrogenase 1 (class I) (Adh1), mRNA [NM_007409]
Tsx	0,03208118	7,9418273	up	testis specific X-linked gene (Tsx), mRNA [NM_009440]
Adamts3	0,026428806	7,991415	up	a disintegrin-like and metalloproteinase (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 3 (Adamts3), transcript variant 1, mRNA [NM_177872]
Cyp3a57	0,032560512	8,010687	down	"cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 57 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3646373] [ENSMUST00000079268]"
Cd5l	0,017000435	8,01747	down	CD5 antigen-like (Cd5l), mRNA [NM_009690]
Nlrp10	0,015265304	8,042958	down	NLR family, pyrin domain containing 10 (Nlrp10), mRNA [NM_175532]
Skint3	0,022393951	8,053051	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 3 (Skint3), transcript variant 2, mRNA [NM_177578]
Scn2b	0,026720919	8,067332	down	sodium channel, voltage-gated, type II, beta (Scn2b), mRNA [NM_001014761]
Skint11	0,036071703	8,070781	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 11 (Skint11), transcript variant 2, mRNA [NM_177669]
Hmgcs2	0,03289398	8,077831	down	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 2 (Hmgcs2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_008256]
Lpl	0,0453671	8,080639	down	lipoprotein lipase (Lpl), mRNA [NM_008509]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Gprc5a	0,021168333	8,105121	up	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member A (Gprc5a), mRNA [NM_181444]
Atp12a	0,019554574	8,165627	down	ATPase, H+/K+ transporting, nongastric, alpha polypeptide (Atp12a), mRNA [NM_138652]
Cd209f	0,04417346	8,203385	down	CD209f antigen (Cd209f), mRNA [NM_026956]
Igkv6-14	0,006732085	8,2068	down	anti-DNA light chain (Vk19) mRNA, partial cds. [U59155]
Myocd	0,03227799	8,207923	down	myocardin (Myocd), transcript variant A, mRNA [NM_145136]
Fam13a	0,025962196	8,219036	down	family with sequence similarity 13, member A (Fam13a), mRNA [NM_153574]
	0,026140805	8,228418	down	7 days neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A730084J16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK043317]
	0,025414651	8,237967	down	Ig rearranged H-chain mRNA V-region, 5' end of cds. [L20961]
	0,031341244	8,308729	down	0 day neonate kidney cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D630034C16 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085487]
9130024F11Rik	0,032222327	8,313693	up	RIKEN cDNA 9130024F11 gene (9130024F11Rik), non-coding RNA [NR_024325]
Atf7ip2	0,031327467	8,334716	up	activating transcription factor 7 interacting protein 2 (Atf7ip2), transcript variant 1, mRNA [NM_153123]
March3	0,024925424	8,350626	down	"membrane-associated ring finger (C3HC4) 3 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443667] [ENSMUST00000153044]"
Gm13219	0,03448991	8,361047	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530039B13 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK079222]
Chrna1	0,039950147	8,368096	up	cholinergic receptor, nicotinic, alpha polypeptide 1 (muscle) (Chrna1), mRNA [NM_007389]
Ssxb2	0,0370284	8,377676	down	synovial sarcoma, X member B, breakpoint 2 (Ssxb2), transcript variant 1, mRNA [NM_001001450]
Fam26d	0,002670293	8,397466	down	family with sequence similarity 26, member D (Fam26d), mRNA [NM_001081165]
Kctd8	0,044889525	8,434804	up	potassium channel tetramerisation domain containing 8 (Kctd8), mRNA [NM_175519]
Ppp2r2b	0,029590568	8,44294	down	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), beta isoform (Ppp2r2b), transcript variant 2, mRNA [NM_028392]
Hyal4	0,021904217	8,445846	down	"hyaluronoglucosaminidase 4 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1924292] [ENSMUST00000031691]"
Clic5	0,038573425	8,459079	down	chloride intracellular channel 5 (Clic5), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA [NM_172621]
Ocln	0,021824956	8,494783	down	occludin (Ocln), mRNA [NM_008756]
Tshr	0,046618626	8,502463	down	thyroid stimulating hormone receptor (Tshr), transcript variant 1, mRNA [NM_011648]
Fam19a2	0,04249967	8,515667	up	family with sequence similarity 19, member A2 (Fam19a2), mRNA [NM_182807]
Acox2	0,029758604	8,525495	down	acyl-Coenzyme A oxidase 2, branched chain (Acox2), transcript variant 1, mRNA [NM_053115]
Foxc2	0,04098778	8,538464	up	forkhead box C2 (Foxc2), mRNA [NM_013519]
Chrdl1	0,044685796	8,562913	down	chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 1, mRNA [NM_001114385]
4930412C18Rik	0,03974123	8,568499	down	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330023M15 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK054421]
LOC100505358	0,03662955	8,570301	down	PREDICTED: hypothetical LOC100505358 (LOC100505358), partial miscRNA [XR_105809]
Tnc	0,03762024	8,574564	up	"tenascin C [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:101922] [ENSMUST00000107372]"
Steap2	0,027489373	8,578507	up	six transmembrane epithelial antigen of prostate 2 (Steap2), transcript variant 1, mRNA [NM_001103157]
Slc36a2	0,012467225	8,58001	down	solute carrier family 36 (proton/amino acid symporter), member 2 (Slc36a2), mRNA [NM_153170]
Fam131b	0,02387976	8,589946	up	family with sequence similarity 131, member B (Fam131b), transcript variant a, mRNA [NM_029528]
Adh1	0,024847697	8,602458	down	alcohol dehydrogenase 1 (class I) (Adh1), mRNA [NM_007409]
Bcl6b	0,020626811	8,700504	up	B-cell CLL/lymphoma 6, member B (Bcl6b), mRNA [NM_007528]
Chrdl1	0,010750105	8,703761	down	chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 2, mRNA [NM_031258]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Pcdh15	0,044738706	8,718274	up	protocadherin 15 (Pcdh15), transcript variant K, mRNA [NM_001142746]
	0,031098533	8,733546	down	"predicted gene, 16856 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:4439780] [ENSMUST00000103504]"
Pon1	0,036291204	8,749199	down	paraoxonase 1 (Pon1), mRNA [NM_011134]
Iglv1	0,043305706	8,751333	down	immunoglobulin lambda chain (IgL) mRNA, complete cds. [M94350]
Skint2	0,028172508	8,760841	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 2 (Skint2), mRNA [NM_177865]
	0,039761476	8,778779	down	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130054J23 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK051522]
Tnc	0,041189585	8,861515	up	0 day neonate cerebellum cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C230053B09 product:tenascin C, full insert sequence. [AK048765]
Slc6a14	0,021127298	8,863515	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 14 (Slc6a14), mRNA [NM_020049]
Artn	0,025813257	8,882813	up	artemin (Artn), mRNA [NM_009711]
Fmo1	0,028975517	8,92451	down	flavin containing monooxygenase 1 (Fmo1), mRNA [NM_010231]
Has1	0,019233804	8,930014	up	hyaluronan synthase1 (Has1), mRNA [NM_008215]
Enox1	0,02225755	8,970634	up	ecto-NOX disulfide-thiol exchanger 1 (Enox1), mRNA [NM_172813]
Nebi	0,011504182	8,988693	down	"nebulette [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921353] [ENSMUST0000028080]"
	0,031140804	8,992137	down	UI-M-BH1-anb-d-09-0-UI.s1 NIH_BMAP_M_S2 cDNA clone UI-M-BH1-anb-d-09-0-UI 3'. [AW049276]
Phex	0,014473233	9,011815	up	phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (hypophosphatemia, vitamin D resistant rickets) (Phex), mRNA [NM_011077]
Rab27b	0,032241896	9,024079	down	RAB27b, member RAS oncogene family (Rab27b), transcript variant 1, mRNA [NM_030554]
Unc13c	0,01916137	9,038387	up	unc-13 homolog C (C. elegans) (Unc13c), mRNA [NM_001081153]
	0,035974022	9,075423	down	2 days neonate thymus thymic cells cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E430001E20 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087943]
C430049B03Rik	0,024686944	9,094148	up	RIKEN cDNA C430049B03 gene (C430049B03Rik), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_038184]
2310035P21Rik	0,0315337	9,115044	down	adult male tongue cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:2310035P21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK009643]
Esr1	0,022889057	9,119044	down	estrogen receptor 1 (alpha) (Esr1), mRNA [NM_007956]
Sucnr1	0,015723234	9,128074	down	succinate receptor 1 (Sucnr1), mRNA [NM_032400]
Dusp9	0,047805697	9,13051	up	dual specificity phosphatase 9 (Dusp9), mRNA [NM_029352]
Pde10a	0,033546846	9,137374	up	phosphodiesterase 10A (Pde10a), mRNA [NM_011866]
3010033K07Rik	0,012057226	9,141609	down	PREDICTED: RIKEN cDNA 3010033K07 gene (3010033K07Rik), partial miscRNA [XR_108038]
Lipk	0,032936428	9,157484	down	lipase, family member K (Lipk), transcript variant 2, mRNA [NM_172837]
Tigd4	0,03313905	9,170392	down	tigger transposable element derived 4 (Tigd4), mRNA [NM_207278]
E030003E18Rik	0,013149899	9,197147	down	RIKEN cDNA E030003E18 gene (E030003E18Rik), non-coding RNA [NR_015502]
Skint4	0,037199628	9,285972	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 4 (Skint4), mRNA [NM_178786]
	0,031765893	9,293261	down	13 days embryo stomach cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D530031N05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK085234]
Esm1	0,019607464	9,30153	up	endothelial cell-specific molecule 1 (Esm1), mRNA [NM_023612]
A330021E22Rik	0,014338663	9,309414	up	RIKEN cDNA A330021E22 gene (A330021E22Rik), mRNA [NM_172447]
Slc6a19	0,014551767	9,327561	down	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 19 (Slc6a19), mRNA [NM_028878]
Inmt	0,00685287	9,334155	down	indolethylamine N-methyltransferase (Inmt), mRNA [NM_009349]
Spata9	0,04380274	9,366459	up	spermatogenesis associated 9 (Spata9), mRNA [NM_029343]
Krt82	0,002109588	9,396006	down	keratin 82 (Krt82), mRNA [NM_053249]
Vsig8	0,03188062	9,468803	down	V-set and immunoglobulin domain containing 8 (Vsig8),

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				transcript variant 1, mRNA [NM_177723]
Krt75	9,81E-04	9,485573	down	keratin 75 (Krt75), mRNA [NM_133357]
Edil3	0,029680204	9,485845	up	EGF-like repeats and discoidin I-like domains 3 (Edil3), transcript variant 1, mRNA [NM_001037987]
Slc5a8	0,011433087	9,491845	down	solute carrier family 5 (iodide transporter), member 8 (Slc5a8), mRNA [NM_145423]
Apol6	0,037208267	9,534275	down	apolipoprotein L 6 (Apol6), transcript variant 1, mRNA [NM_028010]
Neto2	0,035239883	9,543034	up	neuropilin (NRP) and tolloid (TLL)-like 2 (Neto2), mRNA [NM_001081324]
Sp8	0,017479455	9,554721	down	trans-acting transcription factor 8 (Sp8), mRNA [NM_177082]
Shisa3	0,049094956	9,589712	down	"shisa homolog 3 (Xenopus laevis) [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3041225] [ENSMUST00000087241]"
Fgf5	0,028752722	9,591595	down	fibroblast growth factor 5 (Fgf5), mRNA [NM_010203]
Scn7a	0,013648124	9,601539	down	sodium channel, voltage-gated, type VII, alpha (Scn7a), mRNA [NM_009135]
Rorb	0,023605138	9,605802	up	RAR-related orphan receptor beta (Rorb), transcript variant 1, mRNA [NM_001043354]
Trim67	0,025500191	9,610092	down	tripartite motif-containing 67 (Trim67), mRNA [NM_198632]
Prr9	0,009816789	9,650169	down	proline rich 9 (Prr9), mRNA [NM_175424]
Dgat2l6	0,03114963	9,713063	down	"diacylglycerol O-acyltransferase 2-like 6 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3045268] [ENSMUST00000140551]"
BC016579	0,017347926	9,750842	down	cDNA sequence, BC016579 (BC016579), mRNA [NM_145389]
Wdr65	0,049058408	9,759762	down	"WD repeat domain 65 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2686209] [ENSMUST00000071972]"
Krtap4-13	0,025765458	9,806826	down	keratin associated protein 4-13 (Krtap4-13), mRNA [NM_027087]
2510049J12Rik	0,019309565	9,869383	down	RIKEN cDNA 2510049J12 gene (2510049J12Rik), mRNA [NM_001101431]
1300015D01Rik	0,033996083	9,871226	down	RIKEN cDNA 1300015D01 gene (1300015D01Rik), non-coding RNA [NR_040321]
Tead2	0,014126433	9,921755	up	TEA domain family member 2 (Tead2), mRNA [NM_011565]
Ppp2r2b	0,02608408	9,939551	down	protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B (PR 52), beta isoform (Ppp2r2b), transcript variant 2, mRNA [NM_028392]
Gm8579	0,044344995	9,972561	up	predicted gene 8579 (Gm8579), non-coding RNA [NR_036696]
Slc46a2	0,045156047	10,031639	down	solute carrier family 46, member 2 (Slc46a2), mRNA [NM_021053]
	0,020990593	10,0451975	down	"immunoglobulin heavy variable V3-8 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3645298] [ENSMUST00000103483]"
Smg6	0,025739912	10,128951	up	Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans) (Smg6), mRNA [NM_001002764]
4932425I24Rik	0,040138926	10,21053	up	RIKEN cDNA 4932425I24 gene (4932425I24Rik), mRNA [NM_001081025]
Slc15a1	0,034565363	10,221555	down	solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1 (Slc15a1), mRNA [NM_053079]
Clec3b	0,046216995	10,279357	down	C-type lectin domain family 3, member b (Clec3b), mRNA [NM_011606]
Elovl7	0,030920278	10,306269	down	ELOVL family member 7, elongation of long chain fatty acids (yeast) (Elovl7), mRNA [NM_029001]
	0,032154944	10,328234	down	decay accelerating factor (Daf) mRNA, alternative spliced product, partial cds. [AF143539]
Stc1	0,03974975	10,339065	up	stanniocalcin 1 (Stc1), mRNA [NM_009285]
Iglv1	0,046108954	10,340052	down	immunoglobulin lambda chain (IgL) mRNA, complete cds. [M94350]
Cyp3a25	0,006399389	10,363167	down	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 25 (Cyp3a25), transcript variant 1, mRNA [NM_019792]
Krtap13-1	0,003898302	10,427216	down	keratin associated protein 13-1 (Krtap13-1), mRNA [NM_183189]
Gpr133	0,03923951	10,442721	down	G protein-coupled receptor 133 (Gpr133), mRNA [NM_001081342]
Cst6	0,020987095	10,454308	down	cystatin E/M (Cst6), mRNA [NM_028623]
Akr1cl	0,00125948	10,456514	down	aldo-keto reductase family 1, member C-like (Akr1cl), mRNA [NM_027582]
Coch	0,017082063	10,474309	down	coagulation factor C homolog (Limulus polyphemus) (Coch), transcript variant 1, mRNA [NM_007728]
Gldn	0,013741252	10,513417	down	gliomedin (Gldn), mRNA [NM_177350]
Neb1	0,008527813	10,516763	down	nebulin (Neb1), mRNA [NM_028757]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Cxcl1	0,037591554	10,517241	up	chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (Cxcl1), mRNA [NM_008176]
5031410I06Rik	0,049720522	10,518866	up	RIKEN cDNA 5031410I06 gene (5031410I06Rik), mRNA [NM_207657]
Speer5-ps1	0,03816001	10,556055	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 5, pseudogene 1 (Speer5-ps1), transcript variant 1, non-coding RNA [NR_001582]
Camta1	0,031304613	10,601152	down	calmodulin binding transcription activator 1 (Camta1), transcript variant 1, mRNA [NM_001081557]
Lrch2	0,045427386	10,656163	up	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 2 (Lrch2), mRNA [NM_001081173]
N28178	0,03534367	10,662699	down	"expressed sequence N28178 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2140712] [ENSMUST00000107976]"
Snhg11	0,039029088	10,7515545	down	small nucleolar RNA host gene 11 (Snhg11), mRNA [NM_175692]
Slc5a11	0,027976925	10,754382	down	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 11 (Slc5a11), mRNA [NM_146198]
Il24	0,02724281	10,768502	up	interleukin 24 (Il24), mRNA [NM_053095]
Umodl1	0,01236333	10,857106	down	uromodulin-like 1 (Umodl1), mRNA [NM_177465]
Prune2	0,044319212	10,861516	up	prune homolog 2 (Drosophila) (Prune2), mRNA [NM_181348]
Krtap4-16	0,001615194	10,885021	down	keratin associated protein 4-16 (Krtap4-16), mRNA [NM_001013823]
Tnc	0,045201175	10,902316	up	tenascin C (Tnc), mRNA [NM_011607]
B230114P17Rik	0,011455645	10,918291	down	adult male corpora quadrigemina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B230114P17 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045415]
Aox3	0,027261527	10,92493	down	aldehyde oxidase 3 (Aox3), mRNA [NM_023617]
5031410I06Rik	0,01782843	10,935023	up	RIKEN cDNA 5031410I06 gene (5031410I06Rik), mRNA [NM_207657]
Krtap16-9	0,011473889	10,936935	down	keratin associated protein 16-9 (Krtap16-9), mRNA [NM_130876]
2310061N02Rik	0,036253925	10,949623	down	RIKEN cDNA 2310061N02 gene (2310061N02Rik), mRNA [NM_027155]
Ces4a	0,0476312	11,036583	down	carboxylesterase 4A (Ces4a), mRNA [NM_146213]
Pla2g5	0,021835536	11,056284	down	phospholipase A2, group V (Pla2g5), transcript variant 2, mRNA [NM_011110]
Epha7	0,042854697	11,077465	up	Eph receptor A7 (Epha7), transcript variant 2, mRNA [NM_001122889]
Mmp16	0,032379244	11,101166	up	matrix metalloproteinase 16 (Mmp16), mRNA [NM_019724]
Gria1	0,03102728	11,172578	up	glutamate receptor, ionotropic, AMPA1 (alpha 1) (Gria1), transcript variant 2, mRNA [NM_008165]
Itgb8	0,014220005	11,198964	down	"integrin beta 8 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1338035] [ENSMUST00000026360]"
Cd209a	0,030319296	11,245964	down	CD209a antigen (Cd209a), mRNA [NM_133238]
Cyp3a25	0,019974014	11,256912	down	cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 25 (Cyp3a25), transcript variant 1, mRNA [NM_019792]
Krtap3-1	0,008665361	11,27989	down	keratin associated protein 3-1 (Krtap3-1), mRNA [NM_023511]
Sgpp1	0,029023886	11,281379	down	10 days neonate cortex cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A830010K07 product:sphingosine-1-phosphate phosphatase 1, full insert sequence. [AK043586]
Krtap4-7	0,005026284	11,406513	down	keratin associated protein 4-7 (Krtap4-7), mRNA [NM_029613]
Slc36a2	0,019921388	11,449473	down	"solute carrier family 36 (proton/amino acid symporter), member 2 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1891430] [ENSMUST00000125560]"
Crym	0,02122487	11,500379	down	crystallin, mu (Crym), mRNA [NM_016669]
Acvr1c	0,012740339	11,51333	down	activin A receptor, type IC (Acvr1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001033369]
AY026312	0,0190913	11,5235615	down	cDNA sequence AY026312 (AY026312), mRNA [NM_133359]
Slitrk5	0,005467816	11,569204	up	SLIT and NTRK-like family, member 5 (Slitrk5), mRNA [NM_198865]
Sdk1	0,03307936	11,588502	up	sidekick homolog 1 (chicken) (Sdk1), mRNA [NM_177879]
Akr1c14	0,018128062	11,599118	down	aldo-keto reductase family 1, member C14 (Akr1c14), mRNA [NM_134072]
Synm	0,045886915	11,62529	down	synemin, intermediate filament protein (Synm), transcript variant 1, mRNA [NM_201639]
4930402D18Rik	0,048741445	11,673232	down	adult male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4930402D18 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK015045]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Cdkn2a	0,042660188	11,687595	up	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (Cdkn2a), transcript variant 1, mRNA [NM_009877]
Colec10	0,031533618	11,754715	up	collectin sub-family member 10 (Colec10), mRNA [NM_173422]
Aqp5	0,03602732	11,811332	up	aquaporin 5 (Aqp5), mRNA [NM_009701]
Cldn8	0,015612942	11,930522	down	claudin 8 (Cldn8), mRNA [NM_018778]
1110012J17Rik	0,035526175	12,1326475	up	"RIKEN cDNA 1110012J17 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1915867] [ENSMUST00000134139]"
	0,029579282	12,137363	down	"RIKEN cDNA A530053G22 gene [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2443347] [ENSMUST00000060147]"
Gm11559	0,006887437	12,146006	down	predicted gene 11559 (Gm11559), mRNA [NM_001177484]
Mcpt2	0,028915472	12,162629	up	mast cell protease 2 (Mcpt2), mRNA [NM_008571]
Khdrbs2	0,033186946	12,168627	up	12 days embryo eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D230021F18 product:SLM-1 homolog [Mus musculus], full insert sequence. [AK051938]
Serpina11	0,028410498	12,201127	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 11 (Serpina11), transcript variant 1, mRNA [NM_199314]
Sfrp4	0,020683168	12,231048	down	secreted frizzled-related protein 4 (Sfrp4), mRNA [NM_016687]
	0,030593216	12,277104	up	13 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6030496L02 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK031717]
Snhg11	0,034899	12,296569	down	small nucleolar RNA host gene 11 (Snhg11), mRNA [NM_175692]
Rgs6	0,023966786	12,327425	down	regulator of G-protein signaling 6 (Rgs6), mRNA [NM_015812]
Mpp7	0,027184416	12,371926	down	adult female vagina cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9930030A17 product:CDNA FLJ32798 FIS, CLONE TESTI2002498, MODERATELY SIMILAR TO DANIO RERIO P55-RELATED MAGUK PROTEIN DLG3 (DLG3) MRNA homolog [Homo sapiens], full insert sequence. [AK036956]
Cd209e	0,010784994	12,437945	down	CD209e antigen (Cd209e), mRNA [NM_130905]
Olfml1	0,03252162	12,51491	down	olfactomedin-like 1 (Olfml1), mRNA [NM_172907]
	0,04037678	12,537339	down	16 days neonate thymus cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A130057H05 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK037870]
Plac1	0,031834524	12,592693	up	placental specific protein 1 (Plac1), mRNA [NM_019538]
A530016L24Rik	0,041702338	12,5944195	down	RIKEN cDNA A530016L24 gene (A530016L24Rik), mRNA [NM_177039]
Gm9758	0,048772793	12,623408	up	predicted gene 9758 (Gm9758), mRNA [NM_198666]
Kctd4	0,03478035	12,6325865	down	potassium channel tetramerisation domain containing 4 (Kctd4), mRNA [NM_026214]
	0,008740967	12,641859	down	9.5 days embryo parthenogenote cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:B130030J21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK045080]
	0,029873399	12,656182	down	0 day neonate lung cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E030050A11 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK053245]
Erc2	0,028344333	12,73769	up	adult male olfactory brain cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:6430531D06 product:similar to ELKS [Homo sapiens], full insert sequence. [AK032385]
Grm7	0,021959886	12,758599	up	glutamate receptor, metabotropic 7 (Grm7), mRNA [NM_177328]
	0,01411522	12,828505	down	"cDNA sequence U29423 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3577282] [ENSMUST00000103376]"
Chrdl1	0,020885142	12,903189	down	chordin-like 1 (Chrdl1), transcript variant 2, mRNA [NM_031258]
1700027L20Rik	0,03942438	12,945616	up	RIKEN cDNA 1700027L20 gene (1700027L20Rik), mRNA [NM_027084]
Cyp2b19	0,03237398	12,993839	down	"cytochrome P450, family 2, subfamily b, polypeptide 19 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:107303] [ENSMUST00000132315]"
Speer4b	0,03404886	13,005168	up	"spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4b [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1920776] [ENSMUST00000124535]"
Abca6	0,020681987	13,166009	down	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 6 (Abca6), transcript variant 1, mRNA [NM_147218]
Arsj	0,04900453	13,167515	up	arylsulfatase J (Arsj), mRNA [NM_173451]
Serpnb7	0,033589322	13,2875805	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 7 (Serpnb7), mRNA [NM_027548]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Galnt13	0,029018734	13,473799	up	"UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetyl-galactosaminyltransferase 13 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2139447] [ENSMUST00000112634]"
	0,020881929	13,5351515	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130016M22 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK087419]
2310002L13Rik	0,038540434	13,55979	up	RIKEN cDNA 2310002L13 gene (2310002L13Rik), mRNA [NM_029346]
Grid1	0,026798707	13,59859	up	glutamate receptor, ionotropic, delta 1 (Grid1), mRNA [NM_008166]
Cd209d	0,037021488	13,690376	down	CD209d antigen (Cd209d), mRNA [NM_130904]
Gsta3	0,027513068	13,842083	down	glutathione S-transferase, alpha 3 (Gsta3), transcript variant 1, mRNA [NM_001077353]
Gsta3	0,018367121	13,877207	down	glutathione S-transferase, alpha 3 (Gsta3), transcript variant 1, mRNA [NM_001077353]
	0,034927733	13,892457	down	"tripartite motif-containing 63 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2447992] [ENSMUST00000134164]"
Egfr	0,021693444	14,053927	down	7 days embryo whole body cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C430014G08 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK049452]
Hhip1	0,04265481	14,100003	up	hedgehog interacting protein-like 1, mRNA (cDNA clone IMAGE:5702152), **** WARNING: chimeric clone ****. [BC057108]
Faah	0,049474087	14,1824465	down	fatty acid amide hydrolase (Faah), mRNA [NM_010173]
Epha7	0,016518671	14,331942	up	Eph receptor A7 (Epha7), transcript variant 1, mRNA [NM_010141]
Speer4a	0,04591411	14,448268	up	spermatogenesis associated glutamate (E)-rich protein 4a (Speer4a), mRNA [NM_029376]
Slc15a2	0,03416027	14,478967	down	solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2 (Slc15a2), transcript variant 1, mRNA [NM_021301]
Prlr	0,036843248	14,568847	down	prolactin receptor (Prlr), mRNA [NM_011169]
Gad1	0,035830814	14,769686	down	glutamate decarboxylase-like 1 (Gad1), mRNA [NM_028638]
Lgals12	0,043373283	14,884652	down	lectin, galactose binding, soluble 12 (Lgals12), mRNA [NM_019516]
Igj	0,038393404	14,946258	down	immunoglobulin joining chain (Igj), mRNA [NM_152839]
Awat2	0,023958301	14,953191	down	acyl-CoA wax alcohol acyltransferase 2 (Awat2), mRNA [NM_177746]
Stc1	0,03370007	15,1307955	up	stanniocalcin 1 (Stc1), mRNA [NM_009285]
8030451A03Rik	0,03324062	15,305929	up	15 days embryo male testis cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:8030463A06 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK033210]
Ces1f	0,048068725	15,567516	down	carboxylesterase 1F (Ces1f), mRNA [NM_144930]
Smoc1	0,039645594	15,731736	down	SPARC related modular calcium binding 1 (Smoc1), transcript variant 2, mRNA [NM_022316]
Krtap1-5	0,015773537	15,867166	down	keratin associated protein 1-5 (Krtap1-5), mRNA [NM_027157]
Col4a4	0,021091908	15,907874	down	0 day neonate eyeball cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E130010M05 product:hypothetical protein, full insert sequence. [AK053338]
Sh2d5	0,030484179	15,957457	up	SH2 domain containing 5 (Sh2d5), mRNA [NM_001099631]
Mill1	0,03954111	15,987294	down	MHC I like leukocyte 1 (Mill1), mRNA [NM_153749]
Fosl1	0,021133453	15,989828	up	fos-like antigen 1 (Fosl1), mRNA [NM_010235]
	0,017453898	16,014835	down	"MUSMUP3A major urinary protein III {Mus musculus} (exp=-1; wgp=0; cg=0), partial (40%) [TC1755975]"
Lingo2	0,03659311	16,0185	up	leucine rich repeat and Ig domain containing 2 (Lingo2), transcript variant 3, mRNA [NM_175516]
Tmprss11f	0,016468843	16,058887	down	"transmembrane protease, serine 11f [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2442348] [ENSMUST00000161625]"
LOC100504785	0,002780059	16,058973	up	PREDICTED: envelope glycoprotein-like (LOC100504785), mRNA [XM_003086898]
Slco4c1	0,01999596	16,132595	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530051F04 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035459]
	0,03993359	16,255959	up	12 days embryo spinal ganglion cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:D130047J24 product:inferred: ORF2 consensus sequence encoding endonuclease and reverse transcriptase minus RNaseH {Rattus norvegicus, full insert sequence. [AK051417]
LOC100504298	0,021306196	16,260586	up	PREDICTED: hypothetical LOC100504298 (LOC100504298), partial miscRNA [XR_105052]
Clca3	0,031660367	16,385378	down	chloride channel calcium activated 3 (Clca3), mRNA

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

				[NM_017474]
Tnc	0,03868148	16,407555	up	tenascin C (Tnc), mRNA [NM_011607]
Igj	0,025336593	16,51485	down	immunoglobulin joining chain (Igj), mRNA [NM_152839]
	0,04968559	16,706404	down	adult male urinary bladder cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9530035J10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035413]
Nebi	0,032461815	16,75346	down	"nebullette [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1921353] [ENSMUST00000130725]"
Plekhg4	0,048522986	16,826935	up	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 4 (Plekhg4), mRNA [NM_001081333]
Bbox1	0,03525413	16,995764	down	butyrobetaine (gamma), 2-oxoglutarate dioxygenase 1 (gamma-butyrobetaine hydroxylase) (Bbox1), mRNA [NM_130452]
C7	0,006382455	17,030539	down	adult male aorta and vein cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A530026G17 product:similar to COMPLEMENT COMPONENT C7 PRECURSOR [Homo sapiens], full insert sequence. [AK040806]
Ssx9	0,04802418	17,11371	down	synovial sarcoma, X breakpoint 9 (Ssx9), mRNA [NM_199063]
Glb1l2	0,024421614	17,44184	down	galactosidase, beta 1-like 2 (Glb1l2), mRNA [NM_153803]
Ppargc1a	0,047524966	17,511745	down	peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha (Ppargc1a), transcript variant 1, mRNA [NM_008904]
Cyp2f2	0,04044954	17,859241	down	cytochrome P450, family 2, subfamily f, polypeptide 2 (Cyp2f2), mRNA [NM_007817]
Fmo2	0,038080007	17,862003	down	flavin containing monooxygenase 2 (Fmo2), mRNA [NM_018881]
Il24	0,031289652	18,285267	up	interleukin 24 (Il24), mRNA [NM_053095]
Krtap26-1	0,00613267	18,301085	down	keratin associated protein 26-1 (Krtap26-1), mRNA [NM_027105]
Ildr1	0,026741175	18,378273	down	immunoglobulin-like domain containing receptor 1 (Ildr1), mRNA [NM_134109]
Tac4	0,015926523	18,53843	down	tachykinin 4 (Tac4), mRNA [NM_053093]
Mrap	0,042870384	18,597752	down	melanocortin 2 receptor accessory protein (Mrap), mRNA [NM_029844]
Gprn3	0,03578723	18,604784	down	GPRIN family member 3 (Gprn3), mRNA [NM_183183]
Apln	0,017959485	18,836779	up	apelin (Apln), mRNA [NM_013912]
Mup5	0,018427316	18,962059	down	major urinary protein 5 (Mup5), mRNA [NM_008649]
Krtap12-1	0,002439444	19,109814	down	keratin associated protein 12-1 (Krtap12-1), mRNA [NM_010670]
Sprr4	0,016710365	19,292051	down	small proline-rich protein 4 (Sprr4), mRNA [NM_173070]
Tmem74	0,032416683	19,676723	up	transmembrane protein 74 (Tmem74), mRNA [NM_175502]
Kcna1	0,048116885	19,850119	down	potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 1 (Kcna1), mRNA [NM_010595]
Acvr1c	0,021070616	19,876833	down	activin A receptor, type IC (Acvr1c), transcript variant 2, mRNA [NM_001033369]
	0,02769758	19,949638	down	"predicted gene 10228 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3704467] [ENSMUST00000089105]"
Hmga2	0,00521799	19,977787	up	12 days embryo embryonic body between diaphragm region and neck cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:9430095D03 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK035164]
Sh2d5	0,034744706	20,005064	up	SH2 domain containing 5 (Sh2d5), mRNA [NM_001099631]
Gm7361	0,005983946	20,359531	up	"predicted gene 7361 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3805965] [ENSMUST00000074148]"
Hmga2	0,024591167	20,453661	up	high mobility group AT-hook 2 (Hmga2), mRNA [NM_010441]
Serpina3k	0,020026486	20,680828	down	mRNA for contrapsin, complete cds. [D00725]
Sox11	0,044189148	20,90743	up	SRY-box containing gene 11 (Sox11), mRNA [NM_009234]
Skint9	0,022133855	21,307663	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 9 (Skint9), mRNA [NM_177864]
Krtap28-10	0,003696606	21,314243	down	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4733401N17 product:hypothetical Cysteine-rich region profile/Glycine-rich region profile/4Fe-4S ferredoxin, iron-sulfur binding domain/von Willebrand factor, type C containing protein, full insert sequence. [AK160243]
Thrsp	0,040341657	21,32334	down	thyroid hormone responsive SPOT14 homolog (Rattus) (Thrsp), mRNA [NM_009381]
Cntnap4	0,04498619	21,406248	up	contactin associated protein-like 4 (Cntnap4), mRNA [NM_130457]
Krt86	0,004194679	21,624582	down	keratin 86 (Krt86), mRNA [NM_010667]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

Syt16	0,017081294	21,785196	up	synaptotagmin XVI (Syt16), mRNA [NM_172804]
Krt28	0,009963819	22,226397	down	"keratin 28 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:1918093] [ENSMUST00000006963]"
Mup9	0,013199677	22,65259	down	major urinary protein 9 (Mup9), mRNA [NM_001126319]
Steap1	0,029789964	22,89512	up	six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1 (Steap1), mRNA [NM_027399]
Fam19a1	0,030371046	23,106834	up	family with sequence similarity 19, member A1 (Fam19a1), mRNA [NM_182808]
Aldh1a7	0,022711102	23,140293	down	aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A7 (Aldh1a7), mRNA [NM_011921]
E330032C10Rik	0,026102358	23,193312	up	2 days pregnant adult female ovary cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:E330032C10 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK054493]
	0,021304743	23,265368	down	"cDNA sequence BC034902 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:2677839] [ENSMUST00000061569]"
Cyp2g1	0,042536177	23,774347	down	cytochrome P450, family 2, subfamily g, polypeptide 1 (Cyp2g1), mRNA [NM_013809]
Serpina3c	0,028288625	24,132708	down	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3C (Serpina3c), mRNA [NM_008458]
Krtap2-4	0,009056606	24,198322	down	keratin associated protein 2-4 (Krtap2-4), mRNA [NM_027800]
Neb	0,046700604	24,453257	down	nebulin (Neb), mRNA [NM_010889]
March11	0,018077387	25,39206	up	membrane-associated ring finger (C3HC4) 11 (March11), mRNA [NM_177597]
Krt2	0,03744947	26,50207	down	keratin 2 (Krt2), mRNA [NM_010668]
Sox11	0,03730185	26,936253	up	SRY-box containing gene 11 (Sox11), mRNA [NM_009234]
Krtap28-13	0,00425707	27,833233	down	PREDICTED: keratin associated protein 28-13 (Krtap28-13), mRNA [XM_896507]
Fam19a1	0,04615521	27,891304	up	family with sequence similarity 19, member A1 (Fam19a1), mRNA [NM_182808]
Gm11568	0,018422062	28,755424	down	predicted gene 11568 (Gm11568), mRNA [NM_001205030]
Krtap3-2	0,035488106	29,918314	down	keratin associated protein 3-2 (Krtap3-2), mRNA [NM_025720]
Skint2	0,026853245	30,188595	down	selection and upkeep of intraepithelial T cells 2 (Skint2), mRNA [NM_177865]
Krt34	0,002463179	30,594122	down	keratin 34 (Krt34), mRNA [NM_027563]
Krtap16-8	0,021562235	31,166239	down	keratin associated protein 16-8 (Krtap16-8), mRNA [NM_130856]
Mup4	0,0350982	31,167444	down	major urinary protein 4 (Mup4), mRNA [NM_008648]
Krtap17-1	0,020493884	31,743074	down	keratin associated protein 17-1 (Krtap17-1), mRNA [NM_001099774]
Krt33b	0,002860098	31,836977	down	keratin 33B (Krt33b), mRNA [NM_013570]
Tpsab1	0,04726051	32,495224	up	tryptase alpha/beta 1 (Tpsab1), transcript variant 1, mRNA [NM_031187]
Ccl20	0,017985169	32,499832	down	chemokine (C-C motif) ligand 20 (Ccl20), transcript variant 1, mRNA [NM_016960]
Sox11	0,033367276	36,753166	up	SRY-box containing gene 11 (Sox11), mRNA [NM_009234]
Krt35	0,002109338	37,006218	down	keratin 35 (Krt35), mRNA [NM_016880]
Cd209b	0,02793784	37,837204	down	CD209b antigen (Cd209b), transcript variant 1, mRNA [NM_026972]
Galnt13	0,01679115	39,092365	up	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 13 (Galnt13), mRNA [NM_173030]
Cyp2g1	0,045893896	39,303818	down	cytochrome P450, family 2, subfamily g, polypeptide 1 (Cyp2g1), mRNA [NM_013809]
Krtap22-2	0,00863367	40,07503	down	keratin associated protein 22-2 (Krtap22-2), mRNA [NM_001191018]
Mup3	0,016713735	40,0785	down	Mouse major urinary protein mRNA, complete cds. [M27608]
Fam19a1	0,033032525	40,444283	up	family with sequence similarity 19, member A1 (Fam19a1), mRNA [NM_182808]
Gap43	0,028763533	41,49958	up	growth associated protein 43 (Gap43), mRNA [NM_008083]
Cd209b	0,014700378	41,536327	down	CD209b antigen (Cd209b), transcript variant 2, mRNA [NM_001037800]
Krtap3-3	0,0064701	44,023277	down	keratin associated protein 3-3 (Krtap3-3), mRNA [NM_025524]
Adcy8	0,031170422	44,833405	up	adenylate cyclase 8 (Adcy8), mRNA [NM_009623]
Krtap14	0,011774267	45,3663	down	keratin associated protein 14 (Krtap14), mRNA [NM_013707]
Mup8	0,039375547	46,99085	down	major urinary protein 8 (Mup8), mRNA [NM_001134676]
Krt31	0,004793903	48,2691	down	keratin 31 (Krt31), mRNA [NM_010659]

Anexo II. Listado de genes significativamente alterados entre las condiciones UV-CCE y Control

A030003K21Rik	0,014665837	48,456154	down	6 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:A030003K21 product:unclassifiable, full insert sequence. [AK020691]
Galnt13	0,026493747	49,46231	up	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 13 (Galnt13), mRNA [NM_173030]
Crabp1	0,03157175	52,251663	up	cellular retinoic acid binding protein I (Crabp1), mRNA [NM_013496]
Hmga2	0,033001818	52,48464	up	high mobility group AT-hook 2 (Hmga2), mRNA [NM_010441]
Khdrbs2	0,04206855	52,773705	up	16 days embryo head cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C130069G03 product:SLM-1 homolog [Mus musculus], full insert sequence. [AK048524]
Lep	0,04075047	52,94527	down	leptin (Lep), mRNA [NM_008493]
Il1rl1	0,024049418	56,71479	up	interleukin 1 receptor-like 1 (Il1rl1), transcript variant 2, mRNA [NM_010743]
	0,019556696	57,437485	down	"predicted gene 13775 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3712466] [ENSMUST00000098035]"
Rgs17	0,04280368	57,599346	up	regulator of G-protein signaling 17 (Rgs17), transcript variant 2, mRNA [NM_019958]
3110039M20Rik	0,021537615	60,648678	up	RIKEN cDNA 3110039M20 gene (3110039M20Rik), non-coding RNA [NR_026733]
Prl2c3	0,023826828	60,74646	up	prolactin family 2, subfamily c, member 3 (Prl2c3), mRNA [NM_011118]
Prl2c3	0,03486995	61,146877	up	prolactin family 2, subfamily c, member 3 (Prl2c3), mRNA [NM_011118]
Krtap9-3	0,006819007	62,98531	down	keratin associated protein 9-3 (Krtap9-3), mRNA [NM_029351]
Hao1	0,041595202	63,568268	up	glycolate oxidase mRNA, complete cds. [AF104312]
Krt26	0,003174528	65,84031	down	keratin 26 (Krt26), mRNA [NM_001033397]
	0,024972318	68,93658	down	"major urinary protein 9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3782918] [ENSMUST00000127151]"
Mup6	0,02498205	92,72012	down	major urinary protein 6 (Mup6), mRNA [NM_001081285]
Cyp2e1	0,03007465	93,89017	down	cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1 (Cyp2e1), mRNA [NM_021282]
Krt71	0,00567065	100,71866	down	keratin 71 (Krt71), mRNA [NM_019956]
Prl2c5	0,027320076	106,628105	up	prolactin family 2, subfamily c, member 5 (Prl2c5), mRNA [NM_181852]
Krtap8-1	0,00329759	107,61162	down	keratin associated protein 8-1 (Krtap8-1), mRNA [NM_010675]
Krt33a	0,004552663	108,035706	down	keratin 33A (Krt33a), mRNA [NM_027983]
Krt25	0,006059385	109,841705	down	keratin 25 (Krt25), mRNA [NM_133730]
	0,020325357	117,52807	down	"major urinary protein 9 [Source:MGI Symbol;Acc:MGI:3782918] [ENSMUST00000132829]"
Krtap3-1	0,005242738	145,58218	down	keratin associated protein 3-1 (Krtap3-1), mRNA [NM_023511]
Krt27	0,003693909	148,1916	down	keratin 27 (Krt27), mRNA [NM_010666]
Prl2c3	0,027388792	176,16354	up	prolactin family 2, subfamily c, member 3 (Prl2c3), mRNA [NM_011118]
Foxg1	0,021509236	259,10382	up	forkhead box G1 (Foxg1), transcript variant 1, mRNA [NM_008241]